

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

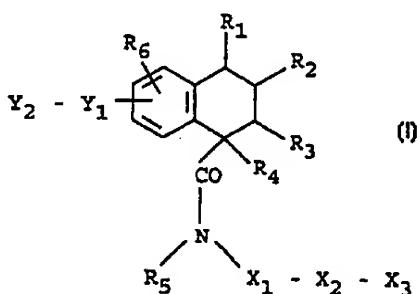


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 215/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/29670 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juni 1999 (17.06.99)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07958</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1998 (08.12.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 54 490.8 9. Dezember 1997 (09.12.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SOYKA, Rainer [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 43, D-88400 Biberach (DE). HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Lindenweg 27, D-88416 Laubach (DE). WALTER, Rainer [DE/DE]; Probststrasse 3, D-88400 Biberach (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). STASSEN, Jean-Marie [DE/DE]; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	

(54) Title: BICYCLENE SUBSTITUTED BY AN AMINOCARBONYL RADICAL, THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: DURCH EINEN AMINOCARBONYLREST SUBSTITUIERTE BICYCLEN, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract

The present invention relates to bicyclic compound of general formula (I) substituted by an aminocarbonyl radical, wherein R₁-R₆, X₁-X₃, Y₁-Y₂ are defined as in claim 1 and the tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof have valuable properties. The compounds of general formula (I), wherein X₃ is a cyano group, represent valuable intermediate products in the production of the other compounds in general formula (I). The compounds of general formula (I), wherein X₃ is an amino, 2-amino-1H-imidazolyl or R_aNH-C(C=NH) group, and the tautomers and stereoisomers thereof have valuable pharmacological properties, especially an antithrombotic effect which is based on a thrombin inhibiting effect.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₆, X₁ bis X₃, Y₁ und Y₂ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X₃ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

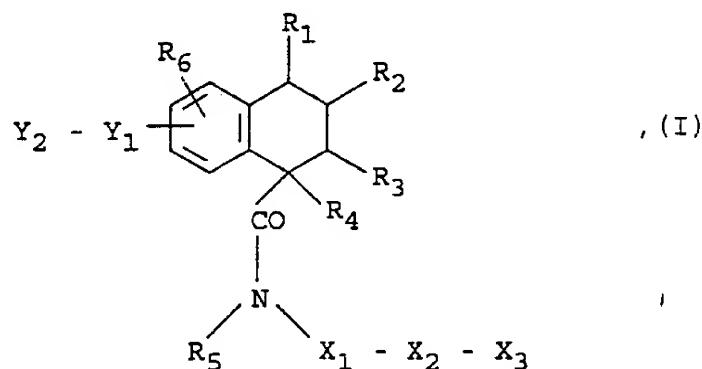
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BV	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen, ihre
Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen X₃ eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Her-

- 2 -

stellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstofatom und R₃ zusammen mit R₄
eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder
R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere
Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor- Chlor- oder Bromatom oder eine
C₁₋₃-Alkylgruppe,

X₁ eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

X₂ eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder
Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder
C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst
durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Oxazolylen-,
Thiazolylen-, Imidazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-,
Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

X₃ eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine
R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Y₁ ein Sauerstoffatom, eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-,
-R_bN-CO- oder -CO-NR_b-Gruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom,

- . 3 -

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Naphthyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils im Arylteil durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Amidino-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe monosubstituiert sein können, und in denen der Arylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethylamino-carbonyl-, Tetrazol-5-yl- oder C₁₋₄-Alkyl-tetrazol-5-ylgruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfo-

- 4 -

nyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tri-C₁₋₃-Alkylammoniumgruppe substituiert ist, wobei in dieser Gruppe eine C₁₋₃-Alkylgruppe durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei jeweils der enständige Alkylteil durch eine Carboxy-, Tetrazol-5-yl- oder C₁₋₃-Alkylaminosulfonylgruppe substituiert ist, darstellt,

und Y₂ eine C₃₋₇-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl- oder Amidinogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzo-thiazolyl- oder Benzothiadiazolgruppe oder

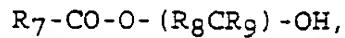
eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl amino- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen zu-

- 5 -

sätzlich durch eine C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R₇ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

- 6 -

R₈ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₉ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy-carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R₇CO-O-(R₈CR₉)-O-CO-Gruppe, in der R₇ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

- 7 -

R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff- oder Chloratom,

X₁ eine Methylengruppe,

X₂ eine Phenyl-, Cyclohexylen-, Thienylen- oder Pyridinylengruppe,

X₃ eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y₁ ein Sauerstoffatom, eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-, -R_bN-CO- oder -CO-NR_b-Gruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Amidino- oder Carboxygruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl- oder C₁₋₄-Alkyl-tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-

- 8 -

carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkyl-gruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, oder

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tri-C₁₋₃-Alkylammoniumgruppe substituiert ist, wobei in dieser Gruppe eine C₁₋₃-Alkylgruppe durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, darstellt,

und Y₂ eine C₃₋₅-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine C₂₋₄-Alkyl- oder Amidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Methyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 9 -

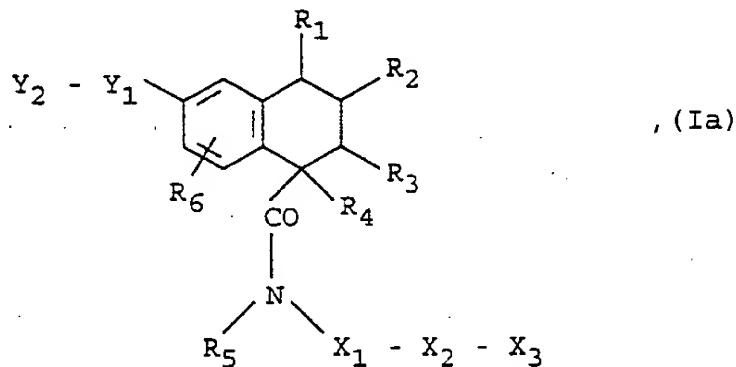
eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzothiazolyl- oder Benzothiadiazolgruppe oder

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine Methylgruppe und im Alkylteil durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino oder N-(C₁₋₄-Alkoxycarbonyl)-C₁₋₄-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, bedeuten,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind die der allgemeinen Formel



in denen

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

--
- 10 -

R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom,

R₆ ein Wasserstoffatom,

X₁ eine Methylengruppe,

X₂ eine 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Thienylengruppe,

X₃ eine Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y₁ eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-, -R_bN-CO- oder -CO-NR_b-Gruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine Methyl- oder Carboxygruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl- oder C₁₋₄-Alkyl-tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-

- 11 -

carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkyl-gruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, oder

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tri-C₁₋₃-Alkylammoniumgruppe substituiert ist, wobei in dieser Gruppe eine C₁₋₃-Alkylgruppe durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, darstellt,

und Y₂ eine C₃₋₅-Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine C₂₋₄-Alkyl- oder Amidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Methyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

- 12 -

eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzothiazol- oder Benzothiadiazolgruppe oder

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine Methylgruppe und im Alkylteil durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino oder N-(C₁₋₄-Alkoxycarbonyl)-C₁₋₄-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ia sind diejenigen, in denen

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom,

R₆ ein Wasserstoffatom,

X₁ eine Methylengruppe,

- 13 -

X₂ eine 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Thienylengruppe,

X₃ eine Amino- oder eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y₁ eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-, -R_bN-CO- oder -CO-NR_b-Gruppe, in denen

R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonylaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, oder

auch, wenn Y₁ eine Sulfonylgruppe enthält, ein Wasserstoffatom darstellt,

- 14 -

und Y_2 eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder N- C_{1-3} -Alkyl-amino-carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Carboxy- oder Methoxy-carbonylgruppe oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkyl- oder Amidinogruppe substituierte Benzylgruppe,

eine Phenylethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzothiazolyl- oder Benzo-thiadiazolgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y_2 , das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der $-R_bN$ -Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß, bedeuten,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in denen

R_1 bis R_4 jeweils ein Wasserstoffatom oder
 R_1 und R_2 jeweils ein Wasserstoffatom und R_3 zusammen mit R_4 eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder
 R_1 zusammen mit R_2 und R_3 zusammen mit R_4 jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R_5 ein Wasserstoffatom,

R₆ ein Wasserstoffatom,

X₁ eine Methylengruppe,

X₂ eine 1,4-Phenylen- oder 2,5-Thienylengruppe,

X₃ eine eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y₁ eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-, -R_bN-CO- oder -CO-NR_b- Gruppe, in denen

R_b eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonylmethylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, oder

- 16 -

auch, wenn Y_1 eine Sulfonylgruppe enthält, ein Wasserstoffatom darstellt,

und Y_2 eine Benzyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolylgruppe bedeuten,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y_2 , das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der $-R_bN$ -Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Beispielsweise seien als besonders bevorzugte Verbindungen folgende erwähnt:

- (a) {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-essigsäure,
- (b) Phenylcarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure,
- (c) {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure,
- (d) (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure,
- (e) (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl)-amino)-propionsäure,
- (f) 8-Chinolinsulfonyl-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamididoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl],

- 17 -

(g) [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäure,

(h) Benzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid und

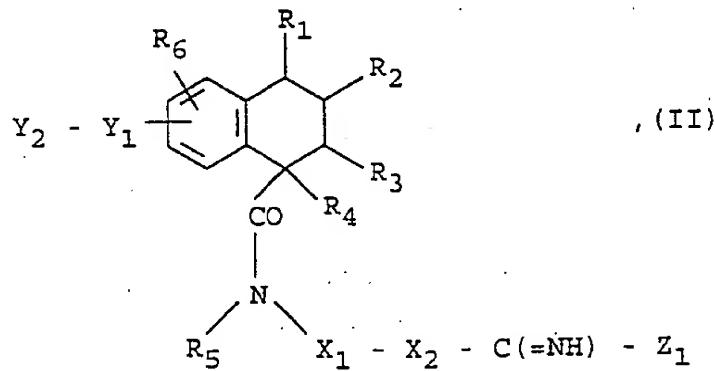
(i) (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronephthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure,

sowie deren C₁₋₆-Alkylester, deren N-Hydroxy-, N-Benzoyl-, N-(C₁₋₉-Alkoxycarbonyl)- und N-(Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl)-amidino-Derivate, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X₃ eine NH₂-C(=NH)-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₆, X₁, X₂, Y₁ und Y₂ wie eingangs definiert sind und Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkyl-

- 18 -

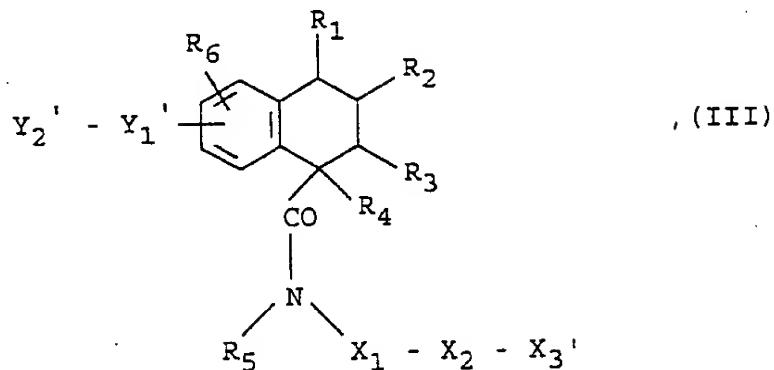
thio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit Ammonik oder dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit Ammoniak oder einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X₃ eine Cyanogruppe darstellt, mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Y₂-Y₁-Gruppe und X₃ mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß die Y₂-Y₁-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und X₃ wie eingangs definiert ist oder die Y₂-Y₁-Gruppe wie eingangs erwähnt definiert ist und X₃ eine NH₂-C(=NH)-Gruppe darstellt oder die Y₂-Y₁-Gruppe eine Carbonylgruppe enthält und X₃ eine NH₂-C(=NH)-Gruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₆, X₁ und X₂ wie eingangs definiert sind,
 die Y₂'-Y₁'-Gruppe und X₃' die für die Y₂-Y₁-Gruppe und X₃
 eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß
 die Y₂'-Y₁'-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer
 Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carb-
 oxylgruppe überführbare Gruppe enthält und X₃ wie eingangs
 definiert ist oder X₃' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit
 einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine
 NH₂-C(=NH)-Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die
 Y₂'-Y₁'-Gruppe die für die Y₂-Y₁-Gruppe eingangs erwähnten
 Bedeutungen aufweist oder die Y₂'-Y₁'-Gruppe eine durch Hy-
 drolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder
 Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe ent-
 hält und X₃' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure
 oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine NH₂-C(=NH)-
 Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Ther-
 molyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen
 Formel I, in der die Y₂-Y₁-Gruppe und X₃ mit der Maßgabe wie
 eingangs erwähnt definiert sind, daß die Y₂-Y₁-Gruppe eine
 Carboxygruppe enthält und X₃ wie eingangs definiert ist oder
 die Y₂-Y₁-Gruppe die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist
 und X₃ eine NH₂-C(=NH)-Gruppe darstellt oder die Y₂-Y₁-Gruppe
 eine Carboxygruppe enthält und X₃ eine NH₂-C(=NH)-Gruppe dar-
 stellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält die Y_2' - Y_1' -Gruppe und/oder X_3' in einer Verbindung der allgemeinen Formel III beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylygruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem internen Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise

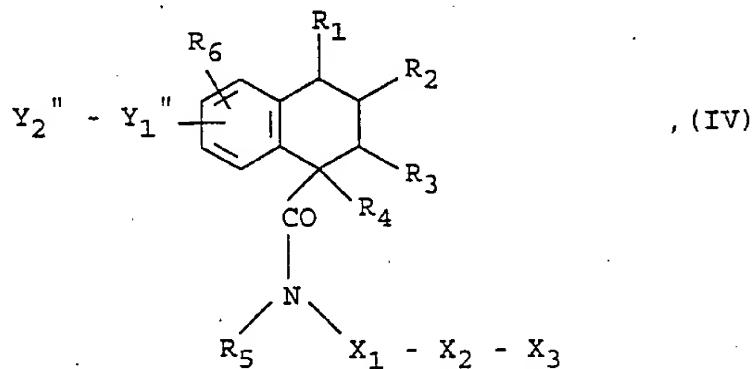
- 21 -

bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolessulfosäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält die $Y_2''-Y_1''$ -Gruppe und/oder X_3' in einer Verbindung der Formel III beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxy-carbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Y_2-Y_1 -Gruppe eine der bei der Definition der Y_2-Y_1 -Gruppe eingangs erwähnten Estergruppen enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_6 und X_1 bis X_3 wie eingangs definiert sind und

- 22 -

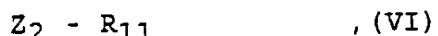
$Y_2''-Y_1''$ -Gruppe die für die Y_2-Y_1 -Gruppe eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß die $Y_2''-Y_1''$ -Gruppe eine Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R_{10} der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $\text{R}_7\text{-CO-O-(R}_8\text{CR}_9\text{)}$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_{11} der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $\text{R}_7\text{-CO-O-(R}_8\text{CR}_9\text{)}$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlor silan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Tri-

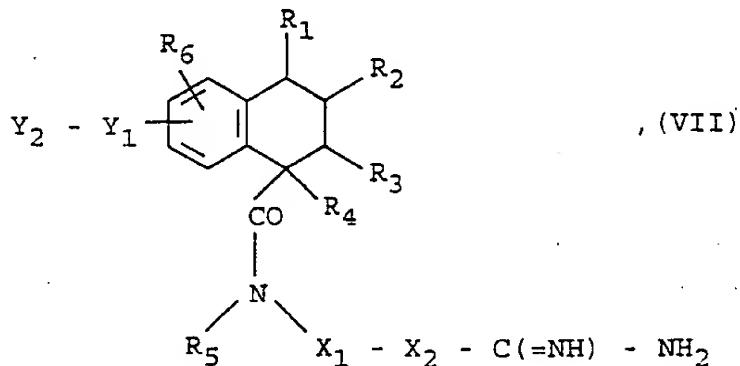
- 23 -

phenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen der bei der Definition des Restes R_a eingangs erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₆, X₁, X₂, Y₁ und Y₂ wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 24 -

$Z_3 - R_{12}$, (VIII)

in der

R_{12} einer der bei der Definition des Restes R_a eingangs erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste und Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeuten.

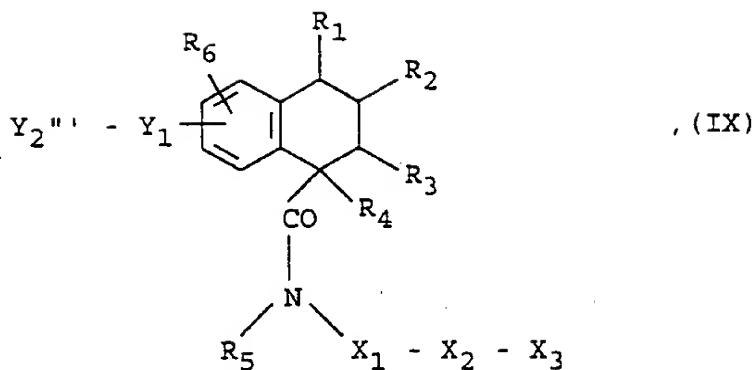
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_2 eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolylgruppe darstellt:

Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 25 -



in der

R_1 bis R_6 , X_1 bis X_3 und Y_1 wie eingangs definiert sind und Y_2'' eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Chinolyl- oder Isochinolylgruppe bedeutet.

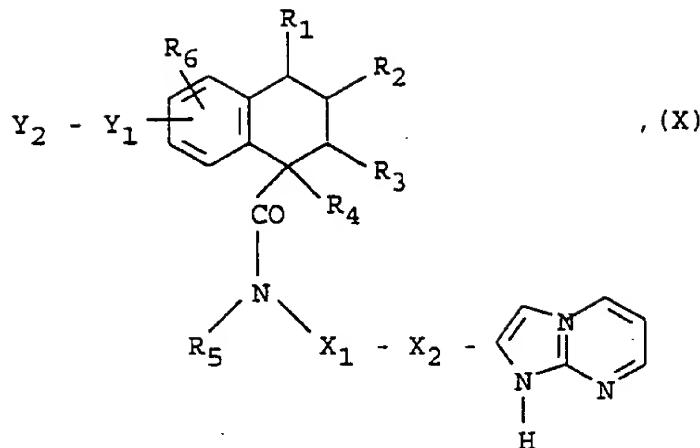
Die katalytische Hydrierung erfolgt mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethyl-ester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei der katalytischen Hydrierung kann auch eine gegebenenfalls vorhandene Cyanogruppe in die entsprechende Aminomethylgruppe und/oder ein vorhandenes Halogenatom mitreduziert werden.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X_3 eine 2-Amino-1H-imidazolylgruppe darstellt:

Umsetzung eines Imidazo-pyridins der allgemeinen Formel

- 26 -

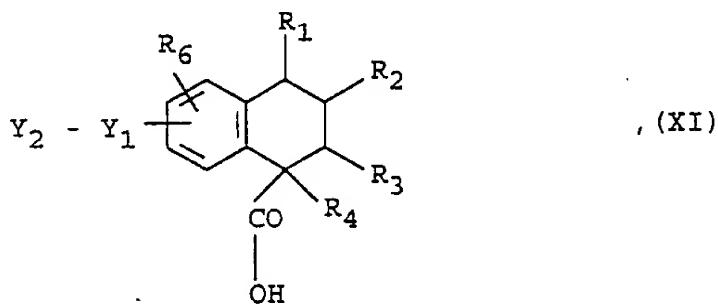


in der

R_1 bis R_6 , X_1 ; X_2 , Y_1 und Y_2 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit Hydrazin.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan, besonders vorteilhaft in Hydrazin-hydrat als Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel.

g. Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 , R_6 , Y_1 und Y_2 wie eingangs definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_5 , X_1 und X_2 wie eingangs definiert sind und

- 27 -

X_3' die für X_3 eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom des Restes X_3 durch einen Schutzrest geschützt ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XI wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel XII gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XI wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel XII wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0

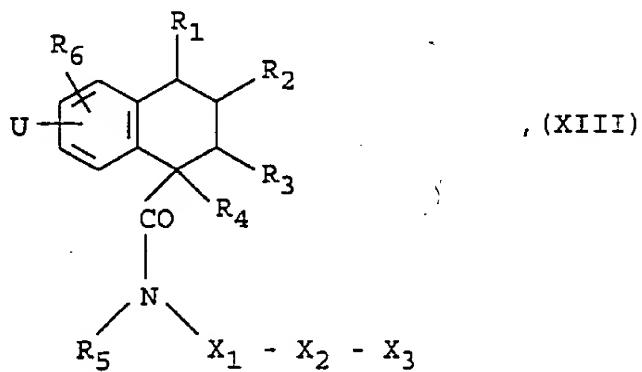
- 28 -

und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Sodiumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, oder hydrogenolytisch mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators.

h. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y₁ ein Sauerstoffatom, eine -R_bN-CO-, -CO-NR_b-, -R_bN-SO₂- oder -SO₂-NR_b-Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

R₁ bis R₆ und X₁ bis X₃ wie eingangs definiert sind,
W mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms die für R_b und Y₂ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist,

- 29 -

U eine HO-, HNR_b-, Y₂NH-, HOCO-, HOSO₂- oder Y₂NHSO₂-Gruppe und

V eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder

U eine HNR_b-Gruppe und

V eine Z₄-CO-Y₂ oder Z₄-SO₂-Y₂-Gruppe, in denen

R_b wie eingangs definiert ist,

Y₂ mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms die für Y₂ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und

Z₄ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt,

bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden Säure mit einem entsprechenden Amin wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem Überschuß des eingesetzten entsprechenden Amins gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäure-isobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotria-

- 30 -

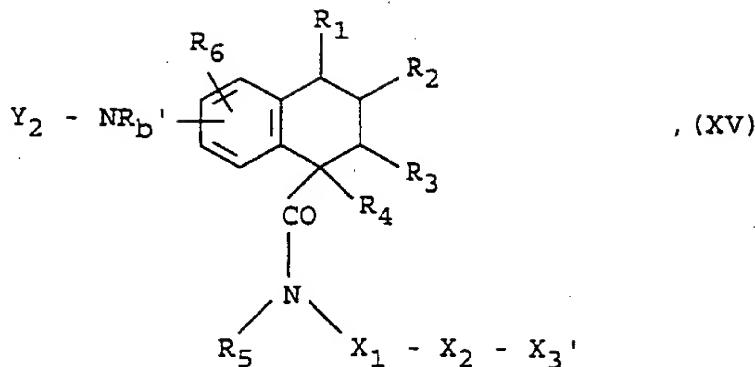
zol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäÙigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem entsprechenden Amin wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

i. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt, die durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluor-methylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 31 -



in der

R_1 bis R_5 , X_1 , X_2 und Y_2 wie eingangs definiert sind,
 X_3' die für X_3 eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe
besitzt, daß ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom des Restes
 X_3 durch einen Schutzrest geschützt ist, und
 R_b' eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, die durch eine Amino-
oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe substituiert ist, mit einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel

$Z_5 - T - R_{12}$, (XVI)

in der

T eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,
 R_{12} durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alk-
oxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-,
 $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-aminocarbonyl-}C_{1-3}\text{-alkyl-}$, $N,N\text{-Di-}(C_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-}$
aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Trifluormethylgruppe und
 Z_5 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B.
ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine Hydroxygruppe dar-
stellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und Abspal-
tung eines gegebenenfalls verwendeten Schutzrestes für X_3 .

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Me-
thanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Di-
oxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in
Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen
Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Sie-
detemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

- 32 -

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie

- 33 -

Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril-/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß der in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren erhalten wird, mit einem entsprechenden Thio- oder Alkohol in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln III, IV, VII, IX, XI, XIII und XV erhält man ebenfalls zweckmäßigerweise gemäß einem der in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren, wobei eine derartige Verbindung zweckmäßigerweise ausgehend von einem entsprechenden Naphthalin- oder 3,4-Dihydro-2H-naphta-1-on-Derivat erhalten wird.

Beispielsweise wird eine entsprechende 1-Carboxy-naphthalin-sulfonsäure oder 1-Brom-naphthalin-carbonsäure in ein entsprechendes Carbonsäurederivat und anschließend in das entsprechende Sulfonamid bzw. nach Ersatz des Bromatoms durch eine Carboxylgruppe in die entsprechende 1-Carbonsäure übergeführt, wobei anschließend ein so erhaltenes 1-Carbonsäure-derivat in das entsprechende Amid übergeführt werden kann,

oder ein entsprechendes 1-Carboxy-naphthalin-amin wird beispielsweise nach Überführung in das entsprechende Amid anschließend mittels Alkylierung oder Acylierung in die gewünschte Ausgangsverbindung übergeführt, wobei ein so erhaltenes Sulfonamid am Sulfonamidstickstoff weiter alkyliert werden kann,

oder 3,4-Dihydro-2H-1-naphthalin-1-on wird in das entsprechende Nitroderivat übergeführt, welches anschließend in das 1-Cyano-3,4-dihydro-derivat, nach Dehydrierung in das 1-Carb-

- 35 -

oxy-naphthalin-derivat und nach Reduktion der Nitrogruppe wie oben beschrieben in die gewünschte Ausgangsverbindung übergeführt wird.

Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel X erhält man zweckmäßigerweise durch Umsetzung einer entsprechenden Naphthalincarbonsäurederivates mit einem entsprechend substituierten 4-Imidazo[1,2a]pyrimidin-benzylamin.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/- oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche,

- 36 -

optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyl-oxy carbonylrest in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X₃ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung,

- 37 -

welche vorzugsweise auf einer Thrombin beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden Wirkung, auf einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII, wobei auch einige Verbindungen wie beispielsweise die nachfolgende Verbindung C gleichzeitig auch eine geringe thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufweisen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = { [5- (4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino} -essigsäureethylester-hydrochlorid,

B = Phenylcarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-hydrochlorid,

C = {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure,

D = (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäurehydrat,

E = (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethoxy]carbamoyl}-naphthalin-2-yl}-amino)-propionsäurehydrochlorid,

F = 8-Chinolinsulfonyl-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamididoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl],

G = [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäurehydrochlorid,

- 38 -

H = Benzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid und

I = (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid-dihydrat

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke,

Marburg

Diethylbarbiturataacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring
Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäß mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in µM)
A	0.250
B	0.067
C	0.047
D	0.034
E	0.030
F	0.060
G	0.420
H	0.080
I	0.009

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen B bis D und F bis zu einer Dosis von 10 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

- 40 -

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

- 41 -

Verwendete Abkürzungen:

DMF: Dimethylformamid

THF: Tetrahydrofuran

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

HOBt: 1-Hydroxy-benzotriazol

TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

CDI: Carbonyldiimidazol

Beispiel 1

5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid-dihydrochlorid-dihydrat

a. 1-Cyano-naphthalin-6-sulfonsäure

23 g (0,1 Mol) 1-Amino-naphthalin-6-sulfonsäure werden in einer Lösung von 9 g (0,107 Mol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser heiß gelöst. Die Lösung wird gekühlt und mit 65 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die erhaltene Suspension wird mit einer Lösung von 7 g (0,1 Mol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser bei 0 bis 3°C diazotiert, wobei das Diazoniumsalz in braunen Blättchen ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird mit Natriumchlorid gesättigt und das Diazoniumsalz abgesaugt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Diazoniumsalz wird anschließend in eine Lösung aus 25 g (0,1 Mol) Kupfersulfat und 28 g (0,43 Mol) Kaliumcyanid in 150 ml Wasser eingetragen. Nach Zugabe des Diazoniumsalzes wird eine Stunde bei 100°C gerührt und anschließend die heiße Lösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die rotbraune Lösung wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand mehrmals mit Ethanol ausgekocht. Die vereinigten Ethanol-Phasen werden eingeengt, wobei ein Niederschlag ausfällt, der abgesaugt und mit Ethanol gewaschen wird. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 16 g (68 % der Theorie)

- 42 -

b. 1-Carboxy-naphthalin-natriumsulfonat

16 g rohe 1-Cyano-naphthalin-6-sulfonsäure werden mit 200 ml 10%iger Natronlauge gerührt und die dabei anfallenden Kupfersalze abgesaugt. Das Filtrat wird fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend zur Hälfte eingeengt. Es wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und das Reaktionsgemisch über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Eiswasser und Ethanol gewaschen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 5,6 g (28 % der Theorie),

Schmelzpunkt: >285°C

C₁₁H₇KO₅S (290,35)

Ber.: C 45,50 H 2,43 S: 11,05

Gef.: 45,02 2,77 10,61

c. 6-(Chinolin-8-ylsulfamoyl)-naphthalin-1-carbonsäure-chinolin-8-vlamid

19,8 g (0,068 Mol) 1-Carboxy-naphthalin-natriumsulfonat werden mit 150 ml Thionylchlorid und 1 ml Pyridin drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand mit Methylenchlorid aufgekocht. Der unlösliche Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt, wobei 6 g Bis-säurechlorid erhalten werden. Dieses wird in 50 ml Pyridin mit 6 g (0,04 Mol) 8-Aminochinolin über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Pyridin abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen und chromatographiert (Eluens: Cyclohexan/Essigsäure-ethylester = 1:1). Das gewünschte Produkt wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 6 g (23,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185°C.

C₂₉H₂₀N₄O₃S (504,58)

Ber.: C 69,03 H 4,00 N 11,10 O 9,51 S 6,36

Gef.: 68,89 4,15 11,07 9,57 6,32

- 43 -

d. 5-Carboxynaphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid

Das Gemisch von 5,5 g (0,01 Mol) 6-(Chinolin-8-ylsulfamoyl)-naphthalin-1-carbonsäurechinolin-8-ylamid, 100 ml Ethanol, 40 ml Wasser und 20 ml 50%iger Natronlauge werden 1,5 Stunden im Mikrowellenofen bei 150°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und zweimal mit Methylenechlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert und auf 50 ml eingeengt. Die dabei abgeschiedenen Kristalle werden in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diethylether aufgerührt und abfiltriert.

Ausbeute: 3,3 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 229°C

e. 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid

Man löst 2,9 g (0,0077 Mol) 5-Carboxynaphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid in 15 ml Dimethylformamid und 30 ml Tetrahydrofuran und setzt nacheinander 2,73 g (0,0085 Mol) TBTU, 5 ml (0,035 Mol) Triethylamin und 1,15 g (0,0085 Mol) 4-Cyanobenzylamin zu und röhrt unter einer Stickstoffatmosphäre eine Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird bis zum Beginn einer Trübung mit Wasser versetzt und das Tetrahydrofuran abrotiert. Das dabei ausgefallene Rohprodukt wird mit Wasser und Diisopropylether gerührt, abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 3,7 g (97,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167°C

C₂₈H₂₀N₄O₃S (492,57)

Ber.: C 68,28 H 4,09 N 11,38 O 9,74 S 6,51

Gef.: 67,96 4,12 11,27 9,81 6,84

f. 5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid-dihydrochlorid-dihydrat

1,1 g (0,0022 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid werden bei 0°C in 50 ml

- 44 -

einer mit Salzsäure gesättigten ethanolischen Lösung gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmis- schung am Rotationsverdampfer eingeengt, mit absolutem Ethanol aufgerührt und das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol gelöst und mit 2,4 g (0,025 Mol) Ammoniumcarbonat bei Raumtemperatur versetzt. Man röhrt 20 Stunden, destilliert das Solvens ab und chromatogra- phiert den Rückstand an Kieselgel (Eluens: Methylenchlorid/Me- thanol = 7:1). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verblei- bende Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgerührt und abfiltriert.

Ausbeute: 1,2 g (74,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 170°C

C28H23N5O3S (509,58)

Ber.: Molpeak M⁺: 510

Gef.: Molpeak M⁺: 510

Beispiel 2

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]- chinolinyl-8-amino}-essigsäureethylester-dihydrochlorid-di- hydrat

a. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-chinolinyl-8-amino}-essigsäureethylester

Man löst 2,46 g (0,005 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-yl)-sulfonsäureamid in 50 ml Aceton und versetzt mit 2,1 g (0,015 Mol) Kaliumcarbonat und 0,67 ml (0,006 Mol) Bromessigsäureethylester und röhrt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden die anorganischen Salze abgesaugt und das Filtrat eingeengt. Der harzige Rest wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Me- thylenchlorid/Methanol = 50:1). Nach Abdestillieren des Lö- sungsmittels verbleibt ein Schaum.

Ausbeute: 2,7 g (93 % der Theorie),

C32H26N4O5S (578,66)

Ber.: C 66,42 H: 4,53 N: 9,68 O 13,83 S 5,54

Gef.: 65,96 4,61 9,44 12,49 5,50

- 45 -

b. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-chinolinyl-8-amino}-essigsäureethylester-dihydrochlorid-dihydrat}

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-chinolinyl-8-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol Ammoniumcarbonat. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 10:1) und Abtrennen des Solvens verbleibt eine kristalline Verbindung.

Ausbeute: 2,0 g (69,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 135°C

C₃₂H₂₉N₅O₅S (595,67)

Ber.: Molpeak M⁺ = 596

(M+2H)⁺ = 298,5

(M+H+Na)⁺ = 309,7

Gef.: Molpeak M⁺ = 596

(M+2H)⁺ = 298,5

(M+H+Na)⁺ = 309,7

Beispiel 3

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-chinolinyl-8-amino}-essigsäure

Die Lösung von 1,4 g (0,0021 Mol) {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-chinolinyl-8-amino}-essigsäureethylester-dihydrochlorid-dihydrat in 20 ml Dioxan und 20 ml 1N Natronlauge wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Dioxan am Rotationsverdampfer abgetrennt und die wäßrige Lösung mit 1N Salzsäure auf pH 7,5 eingestellt. Nach dreistündigem Rühren wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und nacheinander mit Wasser, Methanol und Essigsäureethylester gewaschen.

Ausbeute: 0,75 g (63 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 252°C

C₃₀H₂₅N₅O₅S (567,64)

- 46 -

Ber.: M ⁺	= 568
(M+Na) ⁺	= 590
(M+2H) ⁺	= 284,7
(M+H+Na) ⁺	= 295,7
Gef.: M ⁺	= 568
(M+Na) ⁺	= 590
(M+2H) ⁺	= 284,7
(M+H+Na) ⁺	= 295,7

Beispiel 4

5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-propylsulfon-säureamid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-propylsulfonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,9 g (86,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 140°C

C₂₂H₂₄N₄O₃S (424,52)

Ber.: M⁺ = 425

Gef.: M⁺ = 425

Beispiel 5

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-propylamino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

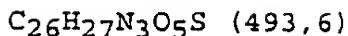
a. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-propylamino}-essigsäureethylester

Die Verbindung wird analog Beispiel 2a aus 1,51 g (0,003 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-propylsulfonsäureamid, Bromessigsäureethylester, Aceton und Kaliumcarbonat hergestellt.

Ausbeute: 1,7 g (93,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 152°C

- 47 -



Ber.: C 63,27 H: 5,51 N: 8,51

Gef.: 63,48 5,58 8,44

b. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfon-
y1-propyl-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-propyl-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Verbindung wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 4:1) gereinigt.
Ausbeute: 1,45 g (79 % der Theorie),
Schmelzpunkt: sintert ab 130°C



Ber.: M⁺ = 511

(M+H+Na)⁺ = 267

Gef.: M⁺ = 511

(M+H+Na)⁺ = 267

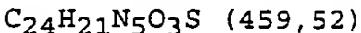
Beispiel 6

5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(pyridin-2-yl)-sulfonsäureamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(2-aminopyridyl)-sulfonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Verbindung wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 3,0 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 195°C



Ber.: M⁺ = 460

(M+2H)⁺ = 230,6

(M+H+Na)⁺ = 241,6

- 48 -

Gef.: M^+ = 460
 $(M+2H)^+$ = 230,6
 $(M+H+Na)^+$ = 241,6

Beispiel 7

{ [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-pyridyl-2-amino}-essigsäureethylester-dihydrochlorid-hydrat

a. { [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-pyridyl-2-amino}-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 2a aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(pyridin-2-yl)-sulfonsäureamid, Bromessigsäureethylester, Aceton und Kaliumcarbonat hergestellt.

Ausbeute: 2,0 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{28}H_{24}N_4O_5S$ (528,6)

Ber.: C 63,62 H 4,58 N 10,60 O 15,13 S 6,07

Gef.: 62,91 4,75 10,62 15,56 6,16

b. { [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-pyridyl-2-amino}-essigsäureethylester-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus { [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-sulfonyl]-pyridyl-amino}-essigsäureethyl-ester. Die Verbindung wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,7 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 175°C

$C_{28}H_{27}N_5O_5S$ (545,62)

Ber.: M^+ = 546

$(M+2H)^+$ = 273,6

$(M+H+Na)^+$ = 284,7

Gef.: M^+ = 546

$(M+2H)^+$ = 273,6

$(M+H+Na)^+$ = 284,7

Beispiel 8

{ [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbo-
nyl]-chinolin-8-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

a. 5-Brom-2-naphthalincarbonsäure

Zu einer Lösung von 100,05 g (0,581 Mol) 2-Naphthalincarbon-
säure in 500 ml Eisessig werden in der Siedehitze 92,96 g
(0,581 Mol) Brom und 2,47 g (0,0195 Mol) Jod innerhalb von
1,5 Stunden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde
am Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt
ist, wird der Niederschlag abfiltriert und mit Eisessig ge-
waschen. Anschließend löst man den Niederschlag in zwei Liter
heißer 1 N Natronlauge und kühlt mit Hilfe eines Eisbades. Der
Niederschlag wird abgetrennt, in Wasser suspendiert, mit Salz-
säure angesäuert und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Anschließend wird der Niederschlag abgetrennt und aus Ethanol
umkristallisiert.

Ausbeute: 54,58 g (37,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 270-273°C

b. 5-Brom-2-naphthalincarbonsäureisopropylester

40,17 g (0,16 Mol) 5-Brom-2-naphthalincarbonsäure werden mit
190 g (1,6 Mol) Thionylchlorid fünf Stunden am Rückfluß er-
hitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, der
Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und das Lösungsmittel
anschließend entfernt. Das Rohprodukt wird portionsweise bei
70°C in 120 ml Isopropanol eingetragen. Anschließend wird
12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestil-
liert, der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und nach-
einander mit verdünnter Natronlauge und Wasser extrahiert.
Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel ent-
fernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel
(Petrolether/Aceton = 1:1). Das Produkt wird sogleich weiter
umgesetzt.

Ausbeute: 42,93 (91 % der Theorie)

- 50 -

c. 5-Carboxy-2-naphthalincarbonsäureisopropylester

Zu einer Lösung von 20,52 g (0,07 Mol) 5-Brom-2-naphthalincarbonsäureisopropylester in 300 ml absolutem THF werden bei -100°C 47,5 ml (0,076 Mol) einer 1,6 M Butyllithiumlösung in Hexan langsam zugetropft. Es wird zwanzig Minuten gerührt und bei -100°C über eine Stunde Kohlendioxid eingeleitet. Man lässt eine Stunde bei dieser Temperatur nachröhren. Das Reaktionsgemisch wird anschließend vorsichtig in verdünnte Essigsäure gegossen und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Essigsäureethylester-Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 11:1) gereinigt. Das gereingte Produkt wird aus Methylenchlorid/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 9,84 g (54 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 181-182°C

d. 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäureisopropylester

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 5-Carboxy-2-naphthalincarbonsäureisopropylester, 4-Cyanobenzylamin, TBTU, HOBT, Triethylamin, THF und DMF.

Ausbeute: 16,92 g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 181-183°C

e. 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäure

Eine Lösung von 16,91 g (0,0454 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäureisopropylester in 150 ml THF, 50 ml Methanol und 45,4 ml (0,09 Mol) 2N Natronlauge wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand langsam mit Essigsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Dieser wird in 400 ml Essigsäureethylester/Methanol = 4:1 gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat im Vakuum auf 100 ml eingeengt. Nach Zugabe von 100 ml Petrolether fällt

- 51 -

nach einiger Zeit ein kristalliner Niederschlag aus, der abfiltriert wird.

Ausbeute: 13,6 g (90 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 253°C

f. 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid

Eine Lösung von 5,29 g (0,016 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäure, 9,52 g (0,08 Mol) Thionylchlorid und drei Tropfen DMF in 50 ml Chloroform werden drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Methylenchlorid verrührt. Nach Zugabe von Petrolether fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert wird. Das Produkt wird sogleich weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5,43 g (97 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 177-179°C

g. (Chinolin-8-yl-amino)-essigsäureethylester

Zu einer Lösung von 5,76 g (0,04 Mol) 8-Aminochinolin in 30 ml DMF werden bei Raumtemperatur 11,77 g (0,055 Mol) Jodessigsäureethylester und 8,54 g (0,066 Mol) Ethyldiisopropylamin gegeben und 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Essigsäureethylester-Extrakte werden mit Wasser, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid).

Ausbeute: 7,5 g (81 % der Theorie)

h. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-essigsäureethylester

Zu einer Lösung von 0,69 g (0,003 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid und 0,3 g (0,003 Mol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 1,05 g (0,003 Mol) (Chinolin-8-ylamino)-essigsäureethylester in 15 ml Methylenchlorid zugetropft und die Reaktionslösung zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. An-

- 52 -

schließend wird das Gemisch mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, das Solvens entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylchlorid/Methanol = 19:1) gereinigt.
Ausbeute: 0,32 g (19,6 % der Theorie)

i. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl-chinolin-8-amino]-essigsäureethylester-hydrochlorid}

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylchlorid/Methanol = 8:2).

Ausbeute: 0,22 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 145°C

$C_{33}H_{29}N_5O_4$ (559,63)

Ber.: $(M+H)^+$ = 560

$(M+2H)^{++}$ = 291,6

Gef.: $(M+H)^+$ = 560

$(M+2H)^{++}$ = 291,6

Beispiel 9

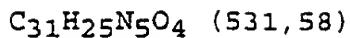
{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl-chinolin-8-amino]-essigsäure}

Eine Lösung von 0,13 g (0,0002 Mol) {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid in 3 ml Ethanol und 0,7 ml 1N Na-tronlauge wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 ml Wasser wird mit 0,1N Salzsäure auf pH 7,5 eingestellt und das Ethanol im Vakuum abdestilliert. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0,085 g (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 231-233°C.

- 53 -



Ber.: $M^+ = 531$

Gef.: $M^+ = 531$

Beispiel 10

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyridin-2-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

a. (Pyridin-2-ylamino)-essigsäureethylester

Zu einer Lösung von 11,3 g (0,12 Mol) 2-Aminopyridin in 30 ml 70%iger Perchlorsäure wird eine Lösung von 17,5 g (0,12 Mol) 40%iges Glyoxal in 120 ml Ethanol zugetropft und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Anschließend wird mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat erfolgt die Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/-Methanol = 19:1).

Ausbeute: 13,4 g (62 % der Theorie)

b. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyridin-2-amino}-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 9h aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid, (Pyridin-2-ylamino)-essigsäureethylester, Triethylamin und Methylenchlorid. Die chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 50:1).

Ausbeute: 0,32 g (21,7 % der Theorie),

c. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyridin-2-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyridin-2-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an

- 54 -

Kieselgel (Laufmittel: Methylchlorid/Methanol = 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,13 g (41 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{29}H_{27}N_5O_4$ (509,57)

Ber.: $(M+H)^+$ = 510

$(M+H+Na)^{++}$ = 266,7

Gef.: $(M+H)^+$ = 510

$(M+H+Na)^{++}$ = 266,7

$C_{22}H_{21}N_3O_3$ (375,428)

Ber.: $(M+H)^+$ = 376

Gef.: $(M+H)^+$ = 376

Beispiel 11

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyridin-2-amino}-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a aus {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyridin-2-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid, Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute: 0,44 g (30,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{27}H_{25}N_5O_4$ (519,99)

Ber.: M^+ = 519

Gef.: M^+ = 519

Beispiel 12

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-phenyl-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-dihydrat

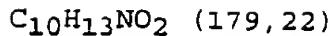
a. Phenylaminoessigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 8g aus Anilin, Jodessigsäuerethylester, Ethyldiisopropylamin und DMF.

Ausbeute: 16,7 g (46,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 54-55°C.

- 55 -



Ber.: C 67,02 H 7,31 N 7,82

Gef.: 67,26 ; 7,52 7,80

b. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-phenyl-amino}-essigsäureethylester

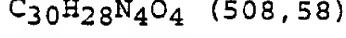
Hergestellt analog Beispiel 8h aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid, Phenylaminoessigsäureethylester, Triethylamin und Methylenechlorid. Die chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Methylenechlorid/Methanol = 96:4).

Ausbeute: 0,52 g (70 % der Theorie)

c. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-phenyl-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-phenyl-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,12 g (23,6 % der Theorie),



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 509

$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++}$ = 266

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 509

$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++}$ = 266

Beispiel 13

{[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-propylamino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

a. Propylaminoessigsäure-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 13 g (18,2 ml = 0,22 Mol) n-Propylamin in 100 ml Toluol werden unter Eiskühlung 16,7 g (10,9 ml = 0,10 Mol) Bromessigsäureethylester unter Rühren zugetropft. Man lässt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, filtriert

- 56 -

vom Unlöslichen ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Essigsäureethyl-ester/Methanol = 97:3). Das so erhaltene gelbe Öl wird in Ether gelöst und mit etherischer Salzsäure versetzt. Das dabei ausfallende Hydrochlorid wird abgesaugt.

Ausbeute: 7,4 g (41 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138-141°C

C₇H₁₅NO₂ (145,20)

C₇H₁₅NO₂ x HCl (181,66)

Ber.: C 46,28 H 8,88 N 7,71 Cl 19,52

Ber.: 45,92 8,83 7,84 19,58

b. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-propyl-amino}-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 8h aus 1,05 g (0,003 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid, Propylaminoessigsäure-hydrochlorid, Triethylamin und Methylen-chlorid. Die chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 19:1).

Ausbeute: 0,92 g (67 % der Theorie)

c. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbo-nvll-propylamino]-essigsäureethylester-hydrochlorid}

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-propyl-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,64 g (64 % der Theorie),

C₂₇H₃₀N₄O₄ (474,57)

Ber.: (M+H)⁺ = 475

Gef.: (M+H)⁺ = 475

Beispiel 14

{ [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbo-
nyl]-propylamino}-essigsäure-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9a aus { [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-propylamino}-essigsäure-ethylester-hydrochlorid, Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute: 0,38 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 217°C

$C_{25}H_{26}N_4O_4$ (446,51)

Ber.: $M^+ = 446$

Gef.: $M^+ = 446$

Beispiel 15

{ [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbo-
nyl]-pyrimidin-4-amino}-propionsäureethylester-hydrojodid

a. (2-Chlorpyrimidin-4-ylamino)-propionsäureethylester

Eine Lösung von 10,4 g (0,069 Mol) 2,4-Dichlorpyrimidin, 11,5 g (0,075 Mol) b-Alaninethylesterhydrochlorid und 17,64 g (0,21 Mol) Natriumhydrogencarbonat in 150 ml absolutem Ethanol werden drei Stunden zum Rückfluß erhitzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die anorganischen Salze werden abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1) gereinigt. Das Solvens wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Petrolether verrührt. Der Niederschlag wird abfiltriert.

Ausbeute: 11 g (72,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 93-94°C

$C_9H_{12}ClN_3O_2$ (229,67):

Ber.: C 47,07 H 5,27 N 18,30 Cl 15,44

Gef.: 47,19 5,25 18,50 15,26

- 58 -

b. (Pyrimidin-4-ylamino)-propionsäureethylester

Eine Suspension von 11,5 g (0,05 Mol) (2-Chlorpyrimidin-4-yl-amino)-propionsäureethylester, 4,92 g (0,06 Mol) Natriumacetat und 1,5 g Palladium auf Aktivkohle in 150 ml Ethanol werden bei 50 psi sechs Stunden im Autoklaven hydriert. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion mit Natriumcarbonatlösung werden die organischen Phasen getrocknet und das Solvens abdestilliert.

Ausbeute: 7,4 g (71,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 40°C

C₉H₁₃N₃O₂ (195,22):

Ber.: C 55,37 H 6,71 N 21,52

Gef.: 55,31 6,70 21,40

c. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-pyrimidin-4-amino}-propionsäureethylester

Zu einer Lösung von 1,05 g (0,003 Mol) 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid in 10 ml absolutem Methylenchlorid werden unter Stickstoff bei 0°C 0,66 g (0,0033 Mol) Trimethylsilyljodid zugetropft und 20 Minuten gerührt. Das Solvens wird im Vakuum unter Stickstoff abgedampft. Der Rückstand wird in 5 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und zu einer Lösung von 0,59 g (0,003 Mol) (Pyrimidin-4-ylamino)propionsäureethylester und 0,47 g (0,0036 Mol) Ethyldiisopropylamin in 10 ml absolutem Methylenchlorid unter Stickstoff zugetropft. Nach 4-stündigem Rühren wird Wasser zum Reaktionsgemisch zugesetzt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum abgezogen. Es wird an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 19:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,49 g (32 % der Theorie)

- 59 -

d. {[5-(4-Thiocarbamoyl-benzylcarbamidoYL)-naphthalin-2-carbonyL-pyrimidin-4-amino]-propionsäureethylester}

In eine Lösung von 0,497 g (0,00098 Mol) {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoYL)-naphthalin-2-carbonyL]-pyrimidin-4-amino]-propionsäureethylester und 0,3 g (0,003 Mol) Triethylamin in 10 ml Pyridin wird Schwefelwasserstoff eingeleitet und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Wasser und verdünnter Salzsäure extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/-Methanol = 19:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,32 g (60 % der Theorie),

C₂₉H₂₇N₅O₄S (541,64)

Ber.: (M+H)⁺ = 542

(M+Na)⁺ = 564

Gef.: (M+H)⁺ = 542

(M+Na)⁺ = 564

e. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoYL)-naphthalin-2-carbonyL-pyrimidin-4-amino]-propionsäureethylester-hydrojodid}

Eine Lösung von 0,3 g (0,00055 Mol) {[5-(4-Thiocarbamoyl-benzylcarbamidoYL)-naphthalin-2-carbonyL]-pyrimidin-4-amino]-propionsäureethylester und 0,79 g (0,00055 Mol) Methyljodid in 5 ml Aceton werden 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und abfiltriert. Anschließend wird der Feststoff in 5 ml Methanol gelöst, mit 0,17 g (0,0022 Mol) Ammoniumacetat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 17:3) chromatographiert.

Ausbeute: 0,216 g (60 % der Theorie),

C₂₉H₂₈N₆O₄ (524,59)

Ber.: (M+H)⁺ = 525

Gef.: (M+H)⁺ = 525

- 60 -

Beispiel 16

{ [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino} -propionsäureethylester-hydrochlorid

a. (Chinolin-8-ylamino)-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 8g aus 8-Aminochinolin, Jodpropionsäureethylester, Ethyldiisopropylamin und DMF.

Ausbeute: 0,94 g (22 % der Theorie),

b. {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 8h aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid, (Chinolin-8-ylamino)-propionsäureethylester, Triethylamin und Methylenchlorid.

Ausbeute: 0,11 g (8,6 % der Theorie),

C₃₄H₂₈N₄O₄ (556,63)

Ber.: M⁺ = 556

Gef.: M⁺ = 556

c. {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {[5-(4-Cyano-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-propionsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,7 g (63 % der Theorie),

C₃₄H₃₁N₅O₄ (573,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 574

(M+2H)⁺⁺ = 287,7

(M+H+Na)⁺⁺ = 298,7

Gef.: (M+H)⁺ = 574

(M+2H)⁺⁺ = 287,7

(M+H+Na)⁺⁺ = 298,7

- 61 -

Beispiel 17

{ [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 9a aus { [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-propionsäureethylester-hydrochlorid, Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute: 0,045 g (63 % der Theorie),

C₃₂H₂₇N₅O₄ (545,60)

Ber.: (M+H)⁺ = 546

(M+Na)⁺ = 568

(M+H+Na)⁺⁺ = 284,7

Gef.: (M+H)⁺ = 546

(M+Na)⁺ = 568

(M+H+Na)⁺⁺ = 284,7

Beispiel 18

5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-N-methyl)-sulfonsäureamid

a. N-Methyl-8-aminochinolin

Eine Lösung von 3,03 g (0,021 Mol) 8-Aminochinolin und 5,96 g (0,042 Mol) Methyljodid in 15 ml Ethanol wird fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Der Niederschlag wird abfiltriert und das Rohprodukt an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 49:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,25 g (74,7 % der Theorie)

b. 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-N-methyl)-sulfonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 8h aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-carbonsäurechlorid, N-Methyl-8-aminochinolin, Triethylamin und Methylenchlorid.

Ausbeute: 0,42 g (89 % der Theorie)

- 62 -

c. 5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-N-methyl)-sulfonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-(chinolin-8-N-methyl)-sulfonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 6:4) gereinigt.

Ausbeute: 0,38 g (75,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 220°C

C₃₀H₂₅N₅O₂ (487,57)

Ber.: (M+H)⁺ = 488

Gef.: (M+H)⁺ = 488

Beispiel 19

Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

a. 6-Methoxynaphthalin-1-carbonsäure

In eine Mischung von 90 g (0,8 Mol) Furan-2-carbonsäure und 750 g Anisol werden 225 g (1,68 Mol) Aluminiumtrichlorid in Portionen innerhalb von 20 Minuten unter kräftigem Rühren eingebracht. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei 68°C gerührt. Anschließend werden 51 g Aluminiumtrichlorid zugesetzt und weitere 20 Stunden bei 68°C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 1,5 l 10%ige Schwefelsäure und 750 g Eis gegossen und gerührt. Nach zwei Stunden wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Methylenchloridphasen mehrmals mit 10-20%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden mit Methylenchlorid extrahiert, anschließend mit Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b. 6-Methoxynaphthalin-1-carbonsäuremethylester

Die rohe 6-Methoxynaphthalin-1-carbonsäure wird in einem Liter Methanol gelöst, mit 200 ml Thionylchlorid versetzt und zwei

- 63 -

Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit 10-20%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Zur besseren Phasentrennung wird Diethylether zugesetzt. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 27 g (15,6 % der Theorie),

Siedepunkt (0,5 mmbar): 140-145°C.

C₁₃H₁₁O₃ (215,23)

Ber.: C 72,21 H 5,59

Gef.: 72,16 5,83

c. 6-Hydroxynaphthalin-1-carbonsäure

Eine Lösung von 27 g (0,12 Mol) 6-Methoxynaphthalin-1-carbonsäuremethylester und 540 ml 48%ige Bromwasserstoffsäure in 540 ml Eisessig wird sieben Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer auf 300 ml eingeengt und abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 23,3 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 196-198°C.

C₁₁H₈O₃ (188,18)

Ber.: C 70,20 H 4,28

Gef.: 68,97 4,39

d. 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure

Zu einer Lösung von 23 g (0,122 Mol) 6-Hydroxynaphthalin-1-carbonsäure und 9,66 g (0,155 Mol) Natriumhydrogencarbonat in 153 ml konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung und 168 ml Wasser werden 38 ml einer bei 15°C gesättigten wäßrigen Schewfeldioxidlösung getropft. Die Reaktionsmischung wird zehn Stunden im Autoklaven auf 200-210°C erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingedampft, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäure angesäuert. Beim Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen wird.

- 64 -

Ausbeute: 18,5 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 196-198°C.

C₁₁H₈O₃ (188,18)

Ber.: C 70,58 H 4,84 N 7,47

Gef.: 70,54 4,78 7,00

e. 4-Cyanobenzylamin

Zu einer Lösung von 8 g (0,04 Mol) 4-Brommethylbenzonitril in 80 ml DMF werden bei Raumtemperatur 7,84 g (0,042 Mol) Phthalimidkalium gegeben und die Lösung drei Stunden bei 65°C gerührt. Anschließend wird auf 100 ml Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird in Ethanol aufgenommen und die Lösung mit 4,4 ml (0,087 Mol) Hydrazinhydrat versetzt. Man röhrt 48 Stunden bei Raumtemperatur, säuert mit Salzsäure auf pH 3 an und filtriert das ausgefallene Produkt ab. Die Mutterlauge wird alkalisch gestellt, mit Diethylether extrahiert, getrocknet und mit isopropanolischem Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgetrennt und mit dem bereits erhaltenen Produkt vereinigt.

Ausbeute: 4,9 g (71,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 284°C.

f. 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-(cyanobenzyl)-amid

Eine Lösung von 5,75 g (0,0307 Mol) 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure, 5,5 g (0,0326 Mol) 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid, 10,5 g (0,0326 Mol) TBTU, 5 g (0,036 Mol) HOBT und 23,3 g (0,18 Mol) Ethyldiisopropylamin in 120 ml DMF werden 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 400 ml Wasser zugesetzt, 20 Minuten gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 7 g (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 171-172°C

- 65 -

g. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäureethylester

Eine Lösung von 1 g (0,003 Mol) 6-Amino-1-naphthalincarbon-säure-4-cyanobenzylamid, 0,84 g (0,005 Mol) Jodessigsäure-ethylester und 0,65 g Ethyldiisopropylamin in 8 ml DMF werden vier Tage bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und die flüssige Phase abdekantiert. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser extrahiert und getrocknet. Anschließend wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,45 g (35 % der Theorie)

h. Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

0,45 g (0,0012 Mol) [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester werden in 25 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0,84 ml (0,0048 Mol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Anschließend werden 0,54 g (0,0024 Mol) 1-Chinolin-carbonsäurechlorid bei Raumtemperatur zugesetzt und 18 Stunden gerührt. Danach wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, das Solvens abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester/Ethanol = 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 0,5 g (77 % der Theorie)

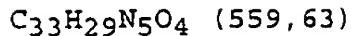
1) Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 8:2).

Ausbeute: 0,4 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 195°C

- 66 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 560$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 280,7$
 $(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 291,7$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 560$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 280,7$
 $(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 291,7$

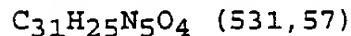
Beispiel 20

Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a erhält man aus Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,22 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 213°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 532$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 266,7$
 $(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 277,8$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 532$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 266,7$
 $(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 277,8$

Beispiel 21

(Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

- 67 -

matographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 8:2).

Ausbeute: 0,35 g (78 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 195°C

C₃₅H₃₂N₆O₅ (616,68)

Ber.: (M+H)⁺ = 617

(M+Na)⁺ = 639

(M+H+Na)⁺⁺ = 320

Gef.: (M+H)⁺ = 617

(M+Na)⁺ = 639

(M+H+Na)⁺⁺ = 320

Beispiel 22

(Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a erhält man aus (Chinolin-8-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)-acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,6 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 175°C

C₃₃H₂₈N₆O₅ (588,62)

Ber.: (M+H)⁺ = 589

(M+Na)⁺ = 611

Gef.: (M+H)⁺ = 589

(M+Na)⁺ = 611

Beispiel 23

(N-Methylpyrrol-2-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethyl-ester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (N-Methylpyrrol-2-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, ethanolischer Salz-

- 68 -

säure und Ethanol. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 8:2).

Ausbeute: 0,26 g (46 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 150°C

C₃₁H₃₂N₆O₅ (568,63)

Ber.: (M+H)⁺ = 569

Gef.: (M+H)⁺ = 569

Beispiel 24

(N-Methylpyrrol-2-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a erhält man aus 0,21 g (0,00034 Mol) (N-Methylpyrrol-2-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)-acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,13 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 187°C Zersetzung

C₂₉H₂₈N₆O₅ (540,58)

Ber.: (M+H)⁺ = 541

(M+2H)⁺⁺ = 271

Gef.: (M+H)⁺ = 541

(M+2H)⁺⁺ = 271

Beispiel 25

Thiazol-4-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Thiazol-4-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 8:2).

- 69 -

Ausbeute: 1,5 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 105°C Blasenbildung

$C_{27}H_{25}N_5O_4S \times HCl$ (552,06)

Ber.: C 57,82 H 4,85 N 12,96 Cl 6,57

Ber.: 57,54 5,09 11,75 6,80

Beispiel 26

Thiazol-4-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a aus Thiazol-4-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,7 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 120°C Blasenbildung

$C_{25}H_{21}N_5O_4S \times HCl$ (524,00)

$C_{25}H_{21}N_5O_4S$ (487,54)

Ber.: C 56,29 H 4,32 N 13,67 Cl 6,93

Ber.: 56,80 4,44 13,08 6,83

Beispiel 27

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-amino]-2-methoxycarbonyl-phenylcarbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-amino]-2-methoxycarbonyl-phenylcarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 8:2).

Ausbeute: 0,17 g (36 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 117°C Zersetzung

$C_{29}H_{26}N_4O_4$ (494,55)

Ber.: $(M+H)^+$ = 495

$(M+H+Na)^{++}$ = 259

Gef.: $(M+H)^+$ = 495

$(M+H+Na)^{++}$ = 259

Beispiel 28

[5-(4-Carbamidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-amino]-(2-carboxy)-phenylcarbonsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a erhält man aus [5-(4-Carbamidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-amino]-(2-carbonsäureethylester)-phenylcarbonsäureamid-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,03 g (27 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 175°C Zersetzung

$C_{28}H_{24}N_4O_4$ (480,52)

Ber.: $(M+H)^+$ = 481

$(M+Na)^+$ = 503

$(M+H+Na)^{++}$ = 252

Gef.: $(M+H)^+$ = 481

$(M+Na)^+$ = 503

$(M+H+Na)^{++}$ = 252

Beispiel 29

(Pyridin-2-carbonyl-[5-(4-carbamidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (Pyridin-2-carbonyl-[5-(4-cyanobenzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 8:2).

Ausbeute: 0,4 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 183°C Zersetzung

$C_{31}H_{30}N_6O_5$ (566,62)

Ber.: $(M+H)^+$ = 567

$(M+2H)^{++}$ = 284

$(M+H+Na)^{++}$ = 295

- 71 -

Gef.: $(M+H)^+$ = 567
 $(M+2H)^{++}$ = 284
 $(M+H+Na)^{++}$ = 295

Beispiel 30

(Pyridin-3-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (Pyridin-3-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 8:2).

Ausbeute: 0,3 g (55 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 198°C Zersetzung

$C_{31}H_{30}N_6O_5$ (566,62)

Ber.: $(M+H)^+$ = 567

$(M+2H)^{++}$ = 284

$(M+H+Na)^{++}$ = 295

Gef.: $(M+H)^+$ = 567

$(M+2H)^{++}$ = 284

$(M+H+Na)^{++}$ = 295

Beispiel 31

(Pyridin-4-carbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (Pyridin-3-carbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino)acetylaminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 8:2).

- 72 -

Ausbeute: 0,45 g (49,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 120°C Zersetzung

$C_{31}H_{30}N_6O_5$ (566,62)

Ber.: $(M+H)^+$ = 567

$(M+2H)^{++}$ = 284

$(M+H+Na)^{++}$ = 295

Gef.: $(M+H)^+$ = 567

$(M+2H)^{++}$ = 284

$(M+H+Na)^{++}$ = 295

Beispiel 32

Phenylcarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Phenylcarbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 8:2).

Ausbeute: 1,2 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C Blasenbildung

$C_{30}H_{28}N_4O_4$ (508,58)

Ber.: $(M+H)^+$ = 509

$(M+H+Na)^{++}$ = 266

Gef.: $(M+H)^+$ = 509

$(M+H+Na)^{++}$ = 266

Beispiel 33

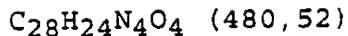
Phenylcarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a aus Phenylcarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-ethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,5 g (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 200°C Blasenbildung

- 73 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 503$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 503$

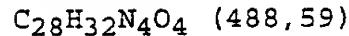
Beispiel 34

Butancarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Butancarbonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 8:2).

Ausbeute: 0,9 g (73 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 142°C Blasenbildung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 489$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 489$

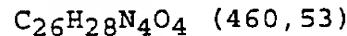
Beispiel 35

Butancarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 9a erhält man aus Butancarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,4 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C Blasenbildung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 461$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 483$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 461$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 483$

- 74 -

Beispiel 36

6-(2-tert.Butoxycarbonyl-amino-3-phenyl-propionylamino-)naphthalin-1-carbonsäure-(4-carbamimidoyl)-benzylamid

Hergestellt analog den Beispielen 15d und 15e aus 6-(2-tert.-Butoxycarbonyl-amino-3-phenyl-propionylamino-)naphthalin-1-carbonsäure-(4-cyano)-benzylamid.

Ausbeute: 0,95 g (73,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

C₃₃H₃₅N₅O₄ (565,67)

Ber.: (M+H)⁺ = 566

Gef.: (M+H)⁺ = 566

Beispiel 37

6-(2-Amino-3-phenyl-propionylamino)-naphthalin-1-carbonsäure-(4-carbamimidoyl)-benzylamid

Eine Suspension von 0,4 g (0,005 Mol) 6-(2-tert.Butoxycarbonylamino-3-phenyl-propionylamino)-naphthalin-1-carbonsäure-(4-carbamimidoyl)-benzylamid in 7 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und nachwaschen mit Toluol wird der ölige Rückstand mit Dieethylether verrieben.

Ausbeute: 0,37 g (96,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

C₂₈H₂₇N₅O₂ (465,56)

Ber.: (M+H)⁺ = 466

Gef.: (M+H)⁺ = 466

- 75 -

Beispiel 38

(tert.Butoxycarbonyl-{1-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}-amino)-essigsäure-ethylester-hydrojodid-hydrat

Hergestellt analog den Beispielen 15d und 15e aus (tert.Butoxycarbonyl-{1-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}-amino)-essigsäureethylester.

Ausbeute: 0,67 g (21,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C

C₃₇H₄₁N₅O₆ (651,77)

Ber.: (M+H)⁺ = 652

Gef.: (M+H)⁺ = 652

Beispiel 39

{1-[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-ylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-aminoessigsäureethylester-hydrojodid-triflat

Hergestellt analog Beispiel 37 aus (tert.Butoxycarbonyl-{1-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-ylcarbamoyl]-2-phenylethyl}-amino)-essigsäureethylester-hydrojodid-hydrat, Methylenchlorid und Trifluoressigsäure..

Ausbeute: 0,43 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 221°C

C₃₂H₃₃N₅O₄ (551,65)

Ber.: (M+H)⁺ = 552

Gef.: (M+H)⁺ = 552

- 76 -

Beispiel 40

Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

a. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Eine Lösung von 18,1 g (0,06 Mol) 6-Amino-1-naphthalincarbon-säure-4-cyanobenzylamid in 100 ml Pyridin wird mit 16 g (0,07 Mol) Chinolin-8-sulfonsäurechlorid versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gehürt. Das Pyridin wird abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser und Isopropanol gewaschen und aus Dioxan/Wasser/DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 24,3 g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 238-240°C

b. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonsäure-(5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,22 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 205°C

C₂₈H₂₃N₅O₃S (509,59)

Ber.: (M+H)⁺ = 510

Gef.: (M+H)⁺ = 510

Beispiel 41

Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 77 -

Ausbeute: 1,1 g (73 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 238°C Zersetzung

C₂₅H₂₀N₆O₃S₂ (516,59)

Ber.: (M+H)⁺ = 517

Gef.: (M+H)⁺ = 517

Beispiel 42

2,5-Dichlorbenzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 2,5-Dichlorbenzolsulfosäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,91 g (68 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₂₅H₂₀Cl₂N₄O₃S (527,43)

Ber.: (M+H)⁺ = 527/529/531

Gef.: (M+H)⁺ = 527/529/531

Beispiel 43

2-Chlorbenzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 2-Chlorbenzolsulfosäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,05 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 263-264°C

C₂₅H₂₁ClN₄O₃S (492,98)

Ber.: (M+H)⁺ = 493/495

Gef.: (M+H)⁺ = 493/495

- 78 -

Beispiel 44

3-Chlorbenzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-Chlorbenzolsulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,87 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 276-278°C

C₂₅H₂₁ClN₄O₃S (492,98)

Ber.: (M+H)⁺ = 493/495

Gef.: (M+H)⁺ = 493/495

Beispiel 45

4-Chlorbenzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-Chlorbenzolsulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,03 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 200°C

C₂₅H₂₁ClN₄O₃S (492,98)

Ber.: (M+H)⁺ = 493/495

Gef.: (M+H)⁺ = 493/495

Beispiel 46

Pyridin-2-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

a. Pyridin-2-sulfonsäurechlorid

In eine Lösung von 5 g (0,045 Mol) 2-Mercaptopyridin in 40 ml konzentrierter Salzsäure wird bei -5°C über einen Zeitraum von 1,5 Stunden Chlor eingeleitet und 30 Minuten gerührt. Man gießt auf 100 ml Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Di-

- 79 -

ethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Eiswasser und gekühlter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 10°C eingeengt. Der Rückstand kristallisiert in der Kälte und wird bis zur weiteren Umsetzung unter Stickstoff im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Ausbeute: 8 g (100 % der Theorie)

b. Pyridin-2-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid und Pyridin-2-sulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 2,1 g (95 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 184-185°C

c. Pyridin-2-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Pyridin-2-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,9 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 100°C Blasen

C₂₄H₂₁N₅O₃S (459,53)

Ber.: (M+H)⁺ = 460

Gef.: (M+H)⁺ = 460

Beispiel 47

Benzothiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

a. Benzothiazol-4-sulfonsäurechlorid und Benzothiazol-5-sulfonsäurechlorid

Zu 23,2 g (0,2 Mol) Chlorsulfonsäure werden 2,7 g (0,02 Mol) Benzothiazol zugetropft und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 100°C, 20 Minuten bei 125°C, 10 Minuten bei 140°C und

- 80 -

10 Minuten bei 150°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gießt die Reaktionsmischung auf Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Solvens abdestilliert. Der ölige Rückstand wird nach einigen Tagen fest.

Ausbeute: 3,4 g (73 % der Theorie),

C7H4ClNO2S2 (233,68)

Ber.: C 35,97 H 1,72 N 5,99 S 27,44 Cl 15,17

Gef.: 35,67 1,83 5,94 26,29 15,28

b. Benzothiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid und Benzothiazol-5-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid und Benzothiazol-4-sulfonsäurechlorid und Benzothiazol-5-sulfonsäurechlorid in Pyridin. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2) erhält man 0,9 g (32 % der Theorie) Benzothiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid vom Schmelzpunkt: 132-134°C und 1,6 g Benzothiazol-5-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid vom Schmelzpunkt ab 110°C Zersetzung

c. Benzothiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Benzothiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,3 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung

C26H21N5O3S2 (515,61)

Ber.: $(M+H)^+$ = 516

Gef.: $(M+H)^+$ = 516

- 81 -

Beispiel 48

Benzothiazol-5-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Benzothiazol-5-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,3 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung

C₂₆H₂₁N₅O₃S₂ (515,61)

Ber.: (M+H)⁺ = 516

Gef.: (M+H)⁺ = 516

Beispiel 49

4-Methyl-chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

a. 4-Methyl-chinolin-8-sulfonsäure

Zu 11,6 g (0,1 Mol) Chlorsulfonsäure werden 2,8 g (0,02 Mol) 4-Methylchinolin getropft. Die Reaktionsmischung wird 18 Stunden bei 130-132°C und fünf Stunden bei 140-145°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3,6 g (74,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 185°C Schwarzfärbung

b. 4-Methyl-chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid und 4-Methyl-chinolin-8-sulfonsäure in Pyridin. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Essigsäureethylester = 8:2) erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 0,5 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 90°C Zersetzung

c. 4-Methyl-chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-Methyl-chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 120°C Blasen

C₂₉H₂₅N₅O₃S (523,61)

Ber.: (M+H)⁺ = 524

Gef.: (M+H)⁺ = 524

Beispiel 50

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

a. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

Zu einer Lösung von 6 g (0,012 Mol) 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid in 50 ml DMF werden unter Stickstoff bei -10°C 1,46 g (0,013 Mol) Kalium-tert.butylat zugesetzt. Nach zehn Minuten werden 2,5 g (0,015 Mol) Bromessigsäureethylester zugetropft und zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die organischen Phasen mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wird chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt und das erhaltene Rohprodukt aus Essigsäureethylester/-Diisopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,8 g (70 % der Theorie)

b. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 3,1 g (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 166-168°C

$C_{32}H_{29}N_5O_5S$ (595,67)

Ber.: $(M+H)^+$ = 596

$(M+H+Na)^{++}$ = 309,8

$(M+2H)^{++}$ = 298,8

Gef.: $(M+H)^+$ = 596

$(M+H+Na)^{++}$ = 309,8

$(M+2H)^{++}$ = 298,8

Beispiel 51

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäuremethylester-dihydrochloridhydrat

Eine Suspension von 2,93 g (0,005 mmol) Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure in 150 ml absolutem Methanol wird mit Salzsäure gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 5:1).

Ausbeute: 1,9 g (56,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 160°C

$C_{31}H_{27}N_5O_5S$ (581,65)

Ber.: $(M+H)^+$ = 582

Gef.: $(M+H)^+$ = 582

Beispiel 52

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureisopropylester-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 51 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure, Salzsäure und Isopropanol.

Ausbeute: 2,9 g (82,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 155°C

C₃₃H₃₁N₅O₅S (609,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 610

Gef.: (M+H)⁺ = 610

Beispiel 53

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäurecyclohexylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 51 aus 2,05 g (0,0035 Mol) Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure, Salzsäure und Cyclohexanol.

Ausbeute: 1,9 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 170°C

C₃₆H₃₅N₅O₅S (649,77)

Ber.: (M+H)⁺ = 650

Gef.: (M+H)⁺ = 650

Beispiel 54

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäurepropylester-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 51 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure, Salzsäure und Propanol.

Ausbeute: 2 g (83,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 145°C

C₃₃H₃₁N₅O₅S (609,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 610

Gef.: (M+H)⁺ = 610

Beispiel 55

{Pyridin-2-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {Pyridin-2-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,3 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 130°C Blasen

C₂₈H₂₇N₅O₅S (545,62)

Ber.: (M+H)⁺ = 546

Gef.: (M+H)⁺ = 546

Beispiel 56

{Benzothiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {Benzothiazol-4-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,55 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 203°C

C₃₀H₂₇N₅O₅S₂ (601,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 602

Gef.: (M+H)⁺ = 602

Beispiel 57

{Benzothiazol-5-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {Benzothiazol-5-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essig-

säureethylester-hydrochlorid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 115°C Zersetzung

C₃₀H₂₇N₅O₅S₂ (601,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 602

Gef.: (M+H)⁺ = 602

Beispiel 58

{4-Methyl-8-chinolinsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {4-Methyl-8-chinolinsulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 100°C Zersetzung

C₃₃H₃₁N₅O₅S (609,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 610

Gef.: (M+H)⁺ = 610

Beispiel 59

{Benzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 15d und 15e aus {Benzolsulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester.

Ausbeute: 2,6 g (58 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 120°C

C₂₉H₂₈N₄O₅S (544,63)

Ber.: (M+H)⁺ = 545

Gef.: (M+H)⁺ = 545

Beispiel 60

{8-Chinolinsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {8-Chinolinsulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-propionsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,9 g (98 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 110°C Zersetzung

C₃₃H₃₁N₅O₅S (609,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 610

Gef.: (M+H)⁺ = 610

Beispiel 61

{Phenyl-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-ethyl-N,N-dimethyl-amin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {Phenyl-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-ethyl-N,N-dimethyl-amin, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,72 g (87 % der Theorie),

C₂₉H₃₁N₅O₃S (529,66)

Schmelzpunkt: 192°C

Ber.: (M+H)⁺ = 530

Gef.: (M+H)⁺ = 530

Beispiel 62

{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureamid-dihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,57 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 210°C

C₃₀H₂₆N₆O₄S (566,64)

Ber.: (M+H)⁺ = 567

Gef.: (M+H)⁺ = 567

Beispiel 63

{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 9a aus {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,46 g (78 % der Theorie)

Schmelzpunkt: ab 225°C Zersetzung

C₃₀H₂₅N₅O₅S (567,62)

Ber.: (M+H)⁺ = 568

(M+Na)⁺ = 590

(M+H+Na)⁺⁺ = 295,7

(M+2H)⁺⁺ = 284,7

Gef.: (M+H)⁺ = 568

(M+Na)⁺ = 590

(M+H+Na)⁺⁺ = 295,7

(M+2H)⁺⁺ = 284,7

Beispiel 64

{Pyridin-2-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrochlorid

0,8 g (0,0013 Mol) {Pyridin-2-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid werden in 5 ml Methanol und 3 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur mit 8 ml 1N Natronlauge 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man säuert mit Salzsäure an, destilliert das Lösungsmittel ab und nimmt das ölige Produkt in Ethanol/Methylenchlorid auf. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 0,75 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 160°C Blasen

C₂₆H₂₃N₅O₅S (517,56)

Ber.: (M+H)⁺ = 518

Gef.: (M+H)⁺ = 518

Beispiel 65

{Benzothiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus {Benzothiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol, Dioxan und Na-tronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (52 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 212°C Zersetzung

C₂₈H₂₃N₅O₅S₂ (573,65)

Ber.: (M+H)⁺ = 574

Gef.: (M+H)⁺ = 574

- 90 -

Beispiel 66

{Benzothiazol-5-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus {Benzothiazol-5-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol, Dioxan und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 195°C Zersetzung

C₂₈H₂₃N₅O₅S₂ (573,65)

Ber.: (M+H)⁺ = 574

Gef.: (M+H)⁺ = 574

Beispiel 67

{4-Methyl-8-chinolinsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus {4-Methyl-8-chinolinsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol, Dioxan und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 230°C Zersetzung

C₃₁H₂₇N₅O₅S (581,65)

Ber.: (M+H)⁺ = 582

Gef.: (M+H)⁺ = 582

Beispiel 68

{Benzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 9 aus {Benzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-ethylester-hydrojodid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

- 91 -

Ausbeute: 0,43 g (71,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 260°C Zersetzung

C₂₇H₂₄N₄O₅S (516,58)

Ber.: (M+H)⁺ = 517

Gef.: (M+H)⁺ = 517

Beispiel 69

{3-Methyl-8-chinolinsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus {3-Methyl-8-chinolinsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,23 g (58,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 226°C Zersetzung

C₃₁H₂₇N₅O₅S (581,65)

Ber.: (M+H)⁺ = 582

(M+Na)⁺ = 604

(M+H+Na)⁺⁺ = 302,7

(M+2H)⁺⁺ = 291,6

Gef.: (M+H)⁺ = 582

(M+Na)⁺ = 604

(M+H+Na)⁺⁺ = 302,7

(M+2H)⁺⁺ = 291,6

Beispiel 70

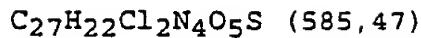
{3,5-Dichlorbenzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus {3,5-Dichlorbenzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,23 g (82,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 257°C Zersetzung

- 92 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 585/7/9$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 607$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 585/7/9$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 607$

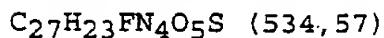
Beispiel 71

{4-Fluorbenzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus {4-Fluorbenzolsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,32 g (76,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 557$

$(\text{M}+2\text{Na})^{++} = 290$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 557$

$(\text{M}+2\text{Na})^{++} = 290$

Beispiel 72

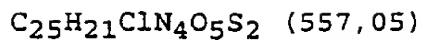
{5-Chlor-2-thiophensulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus {5-Chlor-2-thiophensulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,26 g (52 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 219°C Zersetzung

- 93 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 557/59$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 579/81$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 557/59$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 579/81$

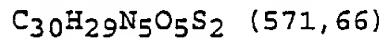
Beispiel 73

{Tetrahydrochinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure

Eine Lösung von 0,5 g (0,0008 Mol) {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure in 25 ml Eisessig wird bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoff über Platinoxid 60 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, der Eisessig abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Toluol nachgespült und mit Isopropanol verrieben.

Ausbeute: 0,35 g (71,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185°C



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 572$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 594$

$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 297,7$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 572$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 594$

$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 297,7$

Beispiel 74

{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-propionsäureethylester-hydrochlorid, Methanol, Dioxan und Natronlauge.

- 94 -

Ausbeute: 0,3 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 204-205°C Zersetzung

$C_{31}H_{27}N_5O_5S$ (581,65)

Ber.: $(M+H)^+$ = 582

Gef.: $(M+H)^+$ = 582

Beispiel 75

{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-buttersäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-buttersäureethylester-hydrochlorid.

Ausbeute: 0,3 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 240°C Zersetzung

$C_{32}H_{29}N_5O_5S$ (595,68)

Ber.: $(M+H)^+$ = 596

$(M+Na)^+$ = 618

$(M+H+Na)^{++}$ = 309,6

$(M+2H)^{++}$ = 298,5

Gef.: $(M+H)^+$ = 596

$(M+Na)^+$ = 618

$(M+H+Na)^{++}$ = 309,6

$(M+2H)^{++}$ = 298,5

Beispiel 76

4-({Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-methyl)-benzoësäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 4-({Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-methyl)-benzoësäuremethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,19 g (57 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 225°C Zersetzung

$C_{36}H_{29}N_5O_5S$ (643,72)

Ber.: $(M+H)^+$ = 644

$(M+Na)^+$ = 666

Gef.: $(M+H)^+$ = 644

$(M+Na)^+$ = 666

Beispiel 77

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

a. {2-Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure

Eine Lösung von 2,9 g (0,005 Mol) {2-Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäureethylester in 60 ml Methanol und 15 ml 1N Natronlauge wird eine Stunde bei 30-40°C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Essigsäure auf pH 5 eingestellt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt. Es verbleibt ein Harz.

Ausbeute: 2 g (73 % der Theorie)

b. (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester

Eine Lösung von 2 g (0,0036 Mol) {2-Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure, 1,39 g (0,01 Mol) Glycinethylester, 1,6 g (0,05 Mol) TBTU, 0,68 g (0,05 Mol) HOBT und 6 ml Triethylamin in 20 ml absolutem DMF wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und das Solvens abdekantiert. Der harzige Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol= 50:1) chromatographiert.

Ausbeute: 1,8 g (75 % der Theorie)

c. (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,65 g (78 % der Theorie)

Schmelzpunkt: schäumt ab 215°C

C₃₄H₃₂N₆O₆S (652,735)

Ber.: (M+H)⁺ = 653

(M+H+Na)⁺⁺ = 338

Gef.: (M+H)⁺ = 653

(M+H+Na)⁺⁺ = 338

Beispiel 78

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylaminoessigsäureethylester-di-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,25 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 106°C

C₃₆H₃₅N₇O₇S (709,78)

Ber.: (M+H)⁺ = 710

(M+H+Na)⁺⁺ = 366,7

(M+2H)⁺⁺ = 355,7

Gef.: (M+H)⁺ = 710

(M+H+Na)⁺⁺ = 366,7

(M+2H)⁺⁺ = 355,7

Beispiel 79

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino-acetyl-pyrrolidin-(2S)-carbonsäureethylester-dihydrochloridhydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino-acetyl-pyrrolidin-(2S)-carbonsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,84 g (87,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 168 °C

C₃₉H₃₉N₇O₇S (749,85)

Ber.: (M+H)⁺ = 750

(M+H+Na)⁺⁺ = 386,8

(M+2H)⁺⁺ = 375,8

Gef.: (M+H)⁺ = 750

(M+H+Na)⁺⁺ = 386,8

(M+2H)⁺⁺ = 375,8

Beispiel 80

6-[(2-Methansulfonylamino-2-oxo-ethyl)-(chinolin-8-sulfonyl)-amino]-naphthalin-1-carbonsäure-4-carbamimidoyl-benzylamid-hydrochlorid-hydrat

a. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäure

Eine Lösung von 5,1 g (0,013 Mol) [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäureethylester und 8 ml 1 Na-tronlauge in 95 ml Ethanol wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, die restliche Lösung mit 1N Salzsäure auf pH 3 eingestellt, mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Wasser und Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 4 g (84,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 190 °C.

b. 6-[(2-Methansulfonylamino-2-oxo-ethyl)-amino]-naphthalin-1-carbonsäure-4-cyanobenzylamid

Eine Lösung von 4,5 g (0,012 Mol) [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäure und 2,1 g (0,013 Mol) CDI in 150 ml THF wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur wird eine Suspension von Natriummethansulfonamid (hergestellt aus 1,5 g Methansulfonamid in 30 ml DMF und 0,75 g Natriumhydrid) portionsweise zugesetzt. Die Suspension wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in 1N Salzsäure gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,3 g (43,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 192°C

c. 6-[(2-Methansulfonylamino-2-oxo-ethyl)-(chinolin-8-sulfonyl)-amino]-naphthalin-1-carbonsäure-4-cyanobenzylamid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 6-[(2-Methansulfonylamino-2-oxo-ethyl)-amino]-naphthalin-1-carbonsäure-4-cyanobenzylamid, 8-Chinolinsulfonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 0,1 g (13,5 % der Theorie),

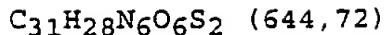
Schmelzpunkt: ab 110°C Schaum

d. 6-[(2-Methansulfonylamino-2-oxo-ethyl)-(chinolin-8-sulfonyl)-amino]-naphthalin-1-carbonsäure-4-carbamimidoyl-benzylamid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 6-[(2-Methansulfonylamino-2-oxo-ethyl)-(chinolin-8-sulfonyl)-amino]-naphthalin-1-carbonsäure-4-cyanobenzylamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,1 g (48,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 130°C Schaum



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 645$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 667$

$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 334$

$(\text{M}+2\text{Na})^{++} = 345$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 645$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 667$

$(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 334$

$(\text{M}+2\text{Na})^{++} = 345$

Beispiel 81

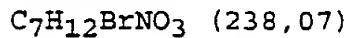
(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-D,L-alanin-ethylester-hydrochlorid

a. 2-(2-Brom-acetylamino)-propionsäureethylester

Zu einer Lösung von 15,3 g (0,1 Mol) D,L-Alaninethylesterhydrochlorid in 400 ml Methylenchlorid werden bei 10°C 22 g (0,22 Mol) Triethylamin und 37,17 g (0,18 Mol) Bromessigsäureethylester, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, zugetropft und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und durch Säulenchromatographie an (Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 17 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 83°C



Ber.: C 35,31 H 5,07 N 5,88 Br 33,56

Gef.: 35,84 5,07 5,64 33,40

b. 2-{2-[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-amino]-acetylamino}-propionsäureethylester

Eine Mischung von 1,5 g (0,005 Mol) 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid, 1,42 g (0,006 Mol) 2-(2-Brom-acetylamino)-propionsäureethylester, 1,16 g (0,009 Mol) Ethyldiisopropylamin und 0,99 g (0,006 Mol) Kaliumjodid in 20 ml DMF wird 18 Stunden bei 80°C gerührt und mit Essigsäureethylester

- 100 -

verdünnt. Danach wird mit Wasser extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 17:3) wird der Rückstand mit Diethylether verrieben und abfiltriert.

Ausbeute: 4,9 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 174°C

c. (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-D,L-alanin-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 40 aus 2-[5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-amino]-acetylamino-propionsäure-ethylester, 8-Chinolinsulfonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 1,7 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115°C

d. (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-D,L-alanin-ethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-D,L-alaninethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,4 g (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 120°C

C₃₅H₃₄N₆O₆S (666,76)

Ber.: (M+H)⁺ = 667

Gef.: (M+H)⁺ = 667

Beispiel 82

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-

- 101 -

methylamino) -propionsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C Zersetzung

C₃₆H₃₆N₆O₆S (680,78)

Ber.: (M+H)⁺ = 681

Gef.: (M+H)⁺ = 681

Beispiel 83

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-phenylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-phenylamino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,9 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C Zersetzung

C₄₀H₃₆N₆O₆S (728,83)

Ber.: (M+H)⁺ = 729

Gef.: (M+H)⁺ = 729

Beispiel 84

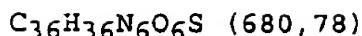
(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-ethylamino)-essigsäureethylesterhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-ethylamino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 180°C Zersetzung

- 102 -



Ber.: $(M+H)^+ = 681$

Gef.: $(M+H)^+ = 681$

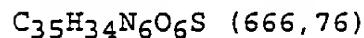
Beispiel 85

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185°C



Ber.: $(M+H)^+ = 667$

Gef.: $(M+H)^+ = 667$

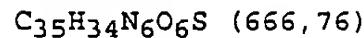
Beispiel 86

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus ({Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-propionsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 120°C Zersetzung



Ber.: $(M+H)^+ = 667$

Gef.: $(M+H)^+ = 667$

Beispiel 87

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-diessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus ({Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-diessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C Zersetzung

C₃₈H₃₈N₆O₈S (738,82)

Ber.: (M+H)⁺ = 739

Gef.: (M+H)⁺ = 739

Beispiel 88

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9a erhält man aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester, Ethanol und Na-tronlauge die Titelverbindung.

Ausbeute: 0,19 g (59 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung

C₃₂H₂₉N₆O₆S (624,68)

Ber.: (M+H)⁺ = 625

(M+Na)⁺ = 647

(M+H+Na)⁺⁺ = 324

Gef.: (M+H)⁺ = 625

(M+Na)⁺ = 647

(M+H+Na)⁺⁺ = 324

Beispiel 89

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 9a aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,06 g (13 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₃₄H₃₁N₇O₇S (681,73)

Ber.: (M+H)⁺ = 682

(M+Na)⁺ = 704

(M+H+Na)⁺⁺ = 352,7

Gef.: (M+H)⁺ = 682

(M+Na)⁺ = 704

(M+H+Na)⁺⁺ = 352,7

Beispiel 90

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino-acetyl-pyrrolidin-(2S)-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-acetyl-pyrrolidin-(2S)-carbonsäureethylester, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (42 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 210°C

C₃₇H₃₅N₇O₇S (721,798)

Ber.: (M+H)⁺ = 722

(M+Na)⁺ = 744

(M+H+Na)⁺⁺ = 372,7

Gef.: (M+H)⁺ = 722

(M+Na)⁺ = 744

(M+H+Na)⁺⁺ = 372,7

- 105 -

Beispiel 91

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-D,L-alanin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-D,L-alaninethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,5 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 210°C Zersetzung

C₃₃H₃₀N₆O₆S (638,70)

Ber.: (M+H)⁺ = 639

Gef.: (M+H)⁺ = 639

Beispiel 92

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-propionsäurehydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-propionsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 202°C Zersetzung

C₃₄H₃₂N₆O₆S (652,73)

Ber.: (M+H)⁺ = 653

Gef.: (M+H)⁺ = 653

- 106 -

Beispiel 93

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-phenylamino)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-phenylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,44 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung

C₃₈H₃₂N₆O₆S (700,77)

Ber.: (M+H)⁺ = 701

Gef.: (M+H)⁺ = 701

Beispiel 94

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-ethylamino)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-ethylamino)-essigsäureethylesterhydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 205°C Zersetzung

C₃₄H₃₂N₆O₆S (652,73)

Ber.: (M+H)⁺ = 653

Gef.: (M+H)⁺ = 653

Beispiel 95

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,22 g (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 227°C

C₃₃H₃₀N₆O₆S (638,70)

Ber.: (M+H)⁺ = 639

Gef.: (M+H)⁺ = 639

Beispiel 96

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-propionsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,42 g (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 115°C Zersetzung

C₃₃H₃₀N₆O₆S (638,70)

Ber.: (M+H)⁺ = 639

Gef.: (M+H)⁺ = 639

- 108 -

Beispiel 97

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-diessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus 2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-N-methylamino)-diessigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,4 g (78 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 225°C Zersetzung

C₃₄H₃₀N₆O₈S (682,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 681

Gef.: (M+H)⁺ = 681

Beispiel 98

(Chinolin-8-sulfonyl-[5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-yl-methyl]carbamoyl]-naphthalin-2-yl]-amino)-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

a. 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-2-cyanothiophen-5-methyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure, 2-(Cyanothiophen-5-methylamin, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 24,2 g (78,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 144°C

C₁₇H₁₃N₃OS (307,38)

Ber.: C 66,43 H 4,26 N 13,67 S 10,43

Gef.: 66,37 4,32 13,51 9,45

b. (8-Chinolinsulfonsäure-[5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl]-carbamoyl]-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 8-Chinolinsulfonsäurechlorid, 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-2-cyanothiophen-5-methyl-amid und Pyridin.

- 109 -

Ausbeute: 33 g (84,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 187°C

C₁₇H₁₃N₃OS (307,38)

Ber.: C 62,63 H 3,64 N 11,24 S 12,86

Gef.: 62,54 3,62 11,19 12,63

c. (8-Chinolinsulfonyl-{5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl)carbamoyl]-naphthalin-2-yl}-amino)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 50a aus (8-Chinolinsulfonsäure-{5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl)carbamoyl]-naphthalin-2-yl}-amid, Bromessigsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute: 1,5 g (51,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 142°C

C₁₇H₁₃N₃OS (307,38)

Ber.: C 61,63 H 4,14 N 9,58 S 10,97

Gef.: 61,50 4,25 9,70 10,10

d. (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl)carbamoyl]-naphthalin-2-yl}-amino)-essigsäureethyl-ester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl)carbamoyl]-naphthalin-2-yl}-amino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,3 g (77,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 150°C

C₃₀H₂₇N₅O₅S₂ (601,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 602

Gef.: (M+H)⁺ = 602

Beispiel 99

(Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethy]carbamoyl]-naphthalin-2-yl}-amino)-essigsäure-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl)carbamoyl]-naphthalin-2-yl}-

- 110 -

amino)-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Methanol, Di-oxan und Natronlauge.

Ausbeute: 0,43 g (62,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 150°C

C₂₈H₂₃N₅O₅S₂ (573,56)

Ber.: (M+H)⁺ = 574

Gef.: (M+H)⁺ = 574

Beispiel 100

(Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl]-carbamoyl}-naphthalin-2-yl}-amino)-propionsäureethylester-hydrochlorid

a. (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-yl-methyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl}-amino)-propionsäureethylester
Hergestellt analog Beispiel 50a aus (Chinolin-8-sulfonsäure-{5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl}-amid, Brompropionsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute: 0,48 g (51,3 % der Theorie)

b. (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-yl-methyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl}-amino)-propionsäureethyl-ester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl}-amino)-propionsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 96°C Zersetzung

C₃₁H₂₉N₅O₅S₂ (615,72)

Ber.: (M+H)⁺ = 616

Gef.: (M+H)⁺ = 616

- 111 -

Beispiel 101

(Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl]-carbamoyl}-naphthalin-2-yl)-amino)-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl)-amino)-propionsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Na-tronlauge.

Ausbeute: 0,18 g (96 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C Zersetzung

C₂₉H₂₅N₅O₅S₂ (587,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 588

Gef.: (M+H)⁺ = 588

Beispiel 102

6-[Chinolin-8-sulfonyl-(2-tert.butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-1-carbonsäure(4-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl)-amid]-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus 6-[Chinolin-8-sulfonyl-(2-tert.-butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-1-carbonsäure(4-cyano-thiophen-2-ylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 2,1 g (82,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 165°C

C₃₂H₃₁N₉O₃S₂ (653,81)

Ber.: (M+H)⁺ = 654

Gef.: (M+H)⁺ = 654

Beispiel 103

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-((5-carbamimidoyl-thiophen-2-yl-methyl)carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure-dihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt analog Beispiel 64 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-((5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl)carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Methanol, Dioxan und Natronlauge.

Ausbeute: 0,5 g (64,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{30}H_{26}N_6O_6S_2$ (630,72)

Ber.: $(M+H)^+$ = 631

Gef.: $(M+H)^+$ = 631

Beispiel 104

8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminotrifluormethylsulfonylharnstoff]-amid-dihydrochlorid

a. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-phthaloyl]-amid

Eine Lösung von 6,4 g (0,013 Mol) 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, 3 ml (0,02 Mol) DBU und 3,8 g (0,015 Mol) N-(2-Brom-ethyl)-phthalimid in 100 ml DMF werden 18 Stunden bei 130°C gerührt. Anschließend wird Eiswasser zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Aceton = 20:1).

Ausbeute: 2 g (23,1 % der Theorie),

$C_{38}H_{27}N_5O_5S$ (665,75)

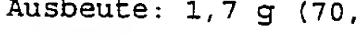
Ber.: C 68,56 H 4,09 N 10,52 S 4,82

Ber.: 68,12 4,37 9,89 4,56

- 113 -

b. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminol]-amid

Das Reaktionsgemisch aus 3 g (0,0045 Mol) 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-phthaloyl]-amid, 100 ml Ethanol und 0,65 ml (0,01 Mol) einer 80%igen Hydrazinhydratlösung wird eine Stunde zum Rückfluß erhitzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 5:1). Ausbeute: 1,7 g (70,6 % der Theorie),



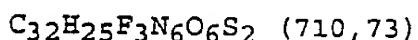
Ber.: C 67,27 H 4,70 N 13,08 S 5,99

Ber.: 66,38 4,78 12,80 6,01

c. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethylamino-trifluormethylsulfonylharnstoff]-amid

Die Reaktionsmischung aus 1,5 g (0,0028 Mol) 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethylamino]amid, 0,77 g (0,0035 Mol) Trifluormethansulfonylcarbonäureethylester und 50 ml Dioxan wird fünf Stunden unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingeengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,5 g (75,4 % der Theorie),



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 711$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 711$

d. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminotrifluormethylsulfonylharnstoff]-amid-dihydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethylamino-trifluormethylsulfonylharnstoff]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 114 -

Ausbeute: 0,7 g (87,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₃₂H₂₈F₃N₇O₆S₂ (727,75)

Ber.: (M+H)⁺ = 728

Gef.: (M+H)⁺ = 728

Beispiel 105

8-Chinolinsulfonyl-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl] und
6-[8-Chinolinsulfonyl-(2-tert.butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl]

a. 6-[8-Chinolinsulfonyl-(2-tert-butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-1-carbonsäure(4-cyano-benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 50a aus 8-Chinolin-sulfonsäure-(5-[4-cyano-benzylcarbamoyl]-naphthalin-2-yl)-amid, 5-Chlormethyl-2-tert.butyl-2H-tetrazol, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute: 1 g (38,5 % der Theorie),

C₃₄H₃₀N₈O₃S (630,74)

Ber.: (M+H)⁺ = 631

Gef.: (M+H)⁺ = 631

b. 8-Chinolinsulfonyl-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl] und

6-[8-Chinolinsulfonyl-(2-tert.butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl]

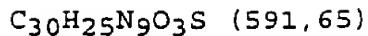
Hergestellt Beispiel 1f F aus 6-[8-Chinolinsulfonyl-(2-tert.-butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl]], ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 5:1) werden zwei Verbindungen isoliert:

(8-Chinolinsulfonyl-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl]-hydrochlorid

Ausbeute: 0,35 g,

Schmelzpunkt: schäumt ab 180°C

- 115 -



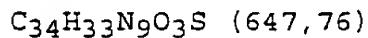
Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 592$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 296,7$
 $(\text{M}+\text{Na})^+ = 614$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 592$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 296,7$
 $(\text{M}+\text{Na})^+ = 614$

6-[8-Chinolinsulfonyl-(2-tert.butyl-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl]-hydrochlorid

Ausbeute: 0,9 g,

Schmelzpunkt: schäumt ab 210°C



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 648$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 324,9$
 $(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 335,9$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 648$
 $(\text{M}+2\text{H})^{++} = 324,9$
 $(\text{M}+\text{H}+\text{Na})^{++} = 335,9$

Beispiel 106

8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminotrifluormethansulfonamid]-amid-hydrochlorid

a. (Chinolin-8-sulfonyl-[5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl]-naphthalin-2-yl)-amino-ethylcarbaminsäureethylester
 Hergestellt analog Beispiel 50a aus 8-Chinolin-sulfonsäure-(5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl)-amid, 2-Jod-ethylcarbaminsäuretert-butylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute: 0,6 g (13 % der Theorie)

b. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-amino]-amid

Eine Lösung von 9,5 g (0,0008 Mol) (Chinolin-8-sulfonyl-{5-[5-cyano-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl}-naphthalin-2-yl)-amino)-ethylcarbaminsäureethylester und 1,5 ml Trifluoressigsäure in 20 ml Methylenchlorid wird 18 Stunden bei Raumtemperatur geführt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abfiltriert.

Ausbeute: 0,5 g (89 % der Theorie)

c. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminotrifluormethansulfonamid]-amid

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,0007 Mol) Chinolin-8-sulfonsäure-(5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-amino)-amid und 0,21 g (0,0016 Mol) Ethyldiisopropylamin in 30 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0,13 g (0,0008 Mol) Tri-fluormethansulfonsäurechlorid getropft. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 17:3) gereinigt.

Ausbeute: 0,2 g (42 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 110°C Zersetzung

d. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminotrifluormethansulfonamid]-amid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminomethansulfonamid]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,2 g (93 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 90°C Zersetzung

C₃₁H₂₇F₃N₆O₅S₂ (684,72)

Ber.: (M+H)⁺ = 685

Gef.: (M+H)⁺ = 685

- 117 -

Beispiel 107

8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminomethansulfonamid]-amid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl-ethyl-aminomethansulfonamid]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,25 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 180°C Zersetzung

C₃₁H₃₀N₆O₅S₂ (630,75)

Ber.: (M+H)⁺ = 631

Gef.: (M+H)⁺ = 631

Beispiel 108

6-(Naphthalin-2-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäure-4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-benzylamid

a. 4-Bromacetyl-benzonitril

Zu einer Lösung von 5 g (0,034 Mol) p-Cyanoacetophenon in 10 ml Eisessig werden unter Eisbadkühlung 5,4 g (0,034 Mol) Brom zugeropft. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und Wasser zugesetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Eisigsäureethylester = 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 6,3 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 94°C

b. 4-Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-benzonitril

Eine Lösung von 2-Aminopyrimidin und 4-Bromacetyl-benzonitril in 40 ml Ethanol wird vier Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Ethanol verdünnt und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 4 g (40,7 % der Theorie)

- 118 -

c. 4-Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-benzylamin

Eine Lösung von 1,5 g (0,0068 Mol) 4-Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-benzonitril in 250 ml methanolischer Ammoniaklösung wird mit 0,5 g Raney-Nickel versetzt und 18 Stunden bei 40 bar hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 1,2g (78,4 % der Theorie)

d. 6-(Naphthalin-2-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäure-4-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-benzylamid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 8-Chinolinsulfonsäure-(5-carboxy-naphthalin-2-yl)-amid, 4-Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-benzylamin, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 0,2 g (22 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 277°C

e. 6-(Naphthalin-2-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäure-4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-benzylamid

Eine Lösung von 0,15 g (0,00026 Mol) 6-(Naphthalin-2-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäure-4-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-benzylamid und 0,2 ml Hydrazinhydrat in 10 ml Ethanol wird zwei Tage zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol/konz. Ammoniumhydroxidlösung = 5:1:0,005) gereinigt.

Ausbeute: 0,02 g (15 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 160°C

C₃₀H₂₄N₆O₃S (548,6)

Ber.: (M+H)⁺ = 549

Gef.: (M+H)⁺ = 549

Beispiel 109

1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-amino-cyclohexyl-methylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

a. 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-cyclohexancarbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 6,5 g (0,0226 Mol) 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-cyclohexancarbonsäure und 4,7 ml Trimethylsilyazid in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff wird für drei Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 35 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 3,5 ml Thionylchlorid versetzt und unter Stickstoff 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeengt und in 80 ml THF gelöst. Es werden 6 ml Triethylamin und 2,4 ml (0,022 Mol) Benzylalkohol zugesetzt und die Reaktionslösung 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit kalter wäßriger Eisessiglösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 7,8 g (88 % der Theorie)

b. 4-Aminocyclohexancarbaminsäurebenzylester

Hergestellt analog Beispiel 108e aus 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-cyclohexancarbaminsäurebenzylester, Isopropanol und Hydrazinhydrat.

Ausbeute: 3,5 g (67 % der Theorie)

c. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-benzyloxycarbonylamino-cyclohexyl-methylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus Chinolin-8-sulfonsäure-[5-carboxyl]-naphthalin-2-yl]-amid, Cyclohexan-(4-methylamino)-carbaminsäurebenzylester, TBTU, HOBT, Ethyldiisopropylamin und DMF.

Ausbeute: 1 g (85 % der Theorie)

- 120 -

d. 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-amino-cyclohexyl-methylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Eine Suspension von 0,95 g (0,0015 Mol) Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-benzyloxycarbonylamino-cyclohexymethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid und 0,2 g Palladium auf Kohle in 180 ml Methanol und 30 ml Methylenechlorid wird unter 50 psi Wasserstoff bei Raumtemperatur acht Stunden zur Reaktion gebracht. Der Katalysator wird abfiltriert, das Solvens abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 8:3) gereinigt.

Ausbeute: 0,5 g (68 % der Theorie),

C₂₇H₃₂N₄O₃S (492,63)

Schmelzpunkt: 95°C, schäumt ab 125°C

Ber.: (M+H)⁺ = 493

Gef.: (M+H)⁺ = 493

Beispiel 110

Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(2-amino-pyridin-5-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 8-Chinolinsulfonsäure-(5-carboxy-naphthalin-2-yl)-amid, 2-Amino-5-methylamino-pyridin, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 0,14 g (10 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 122°C Zersetzung

C₂₆H₂₁N₅O₃S (483,54)

Ber.: (M+H)⁺ = 484

(M+Na)⁺ = 506

Gef.: (M+H)⁺ = 484

(M+Na)⁺ = 506

Beispiel 111

Chinolin-8-sulfonsäure-[1-chlor-5-(4-carbamimidoyl-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid und
8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimino-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

a. 5-Chlor-(6-chinolin-8-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäurechlorid und 6-(Chinolin-8-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäurechlorid

9,8 g (0,026 Mol) (Chinolin-8-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäure und 25 ml Thionylchlorid werden zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Es wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Diethylether versetzt, 30 Minuten gerührt und der Rückstand abfiltriert. Es handelt sich um ein Gemisch der Titelverbindungen.

Ausbeute: 9 g,

Schmelzpunkt des Gemisches: ab 80°C Zersetzung

b. Chinolin-8-sulfonsäure-[1-chlor-5-(4-cyano-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid und Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Zu einer Lösung von 0,52 g (0,0035 Mol) 4-Cyanobenzyl-(N-methyl)-amin und 0,73 g (0,007 Mol) Triethylamin in 40 ml Methylenchlorid werden 1,3 g (0,0033 Mol) einer Mischung aus 5-Chlor-(6-chinolin-8-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäurechlorid und 6-(Chinolin-8-sulfonylamino)-naphthalin-1-carbonsäurechlorid portionsweise zugesetzt und bei 60°C 18 Stunden gerührt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 0,5 g Chinolin-8-sulfonsäure-[1-chlor-5-(4-cyano-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid und

0,3 g Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

- 122 -

c. Chinolin-8-sulfonsäure-[1-chlor-5-(4-carbamimidoyl-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 8-Chinolin-sulfonsäure-[1-chlor-5-(4-cyano-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (73 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung

C₂₉H₂₄ClN₅O₃S (558,06)

Ber.: (M+H)⁺ = 558/560

Gef.: (M+H)⁺ = 558/560

d. 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-carbamimino-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 8-Chinolin-sulfonsäure-[5-(4-cyano-N-methyl-benzyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,05 g (21 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 270°C Zersetzung

C₂₉H₂₅N₅O₃S (523,61)

Ber.: (M+H)⁺ = 524

Gef.: (M+H)⁺ = 524

Beispiel 112

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

Eine Suspension von 1 g (0,0015 Mol) Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, 0,17 g (0,0018 Mol) Chlorameisensäuremethylester und 0,42 g (0,004 Mol) Kaliumcarbonat in 30 ml THF und 3 ml Wasser wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 50:1).

- 123 -

Ausbeute: 0,9 g (90 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 174°C

C₃₄H₃₁N₅O₇S (653,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 654

Gef.: (M+H)⁺ = 654

Beispiel 113

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure

Eine Lösung von 0,47 g (0,0007 Mol) Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester und 14 ml 0,1 N Natronlauge in 20 ml THF wird fünf Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird mit 10%iger Zitronensäurelösung angesäuert, langsam Wasser zugesetzt und im Eisbad abgekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 0,31 g (82,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 195°C Zersetzung

C₃₂H₂₇N₅O₇S (625,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 626

Gef.: (M+H)⁺ = 626

Beispiel 114

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 77b aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure, Glycinethylester, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 1,2 g (37,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₃₆H₃₄N₆O₈S (710,77)

Ber.: (M+H)⁺ = 711

Gef.: (M+H)⁺ = 711

Beispiel 115

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-ethoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäureethylester

a. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-ethoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 108 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Chlorameisensäureethyl-ester, Natriumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute: 2,55 g (99 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

b. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-ethoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 109 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-ethoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäureethylester, Natronlauge und THF.

Ausbeute: 2,35 g (98 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 150°C

c. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-ethoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 77b aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-ethoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-essigsäure, Glycinethylester, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 0,45 g (17,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 110°C

- 125 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 725$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 725$

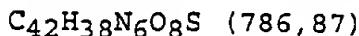
Beispiel 116

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-benzyloxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 77b aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-benzyloxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäure, Glycinethylester, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 0,14 g (5,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 140°C



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 787$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 787$

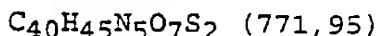
Beispiel 117

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(5-octyloxycarbonylamino-iminomethyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminopropionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 112 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminopropionsäureethylester, Chlorameisensäureoctylester, Natriumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute: 0,2 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 100°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 772$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 772$

Beispiel 118

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(5-phenylcarbonylamino-iminomethylthio-phen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminopropionsäure-methylester

Eine Suspension aus 0,22 g (0,00035 Mol) Chinolin-8-sulfonyl-[5-(5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminopropionsäuremethylester, 0,056 g (0,0004 Mol) Benzoesäurechlorid und 0,15 g (0,0015 Mol) Kaliumcarbonat in 20 ml THF und 2 ml Wasser wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäure-ethylester) gereinigt.

Ausbeute: 0,2 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 141-142°C

C₃₇H₃₁N₅O₆S₂ (705,81)

Ber.: (M+H)⁺ = 706

Gef.: (M+H)⁺ = 706

Beispiel 119

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(5-methoxycarbonylamino-iminomethyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminopropionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 112 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminopropionsäuremethylester, Chlorameisensäuremethylester, Natriumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute: 0,2 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 196-197°C Zersetzung

C₃₂H₂₉N₅O₇S₂ (659,74)

Ber.: (M+H)⁺ = 660

Gef.: (M+H)⁺ = 660

Beispiel 120

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

a. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester und [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester)

Hergestellt analog Beispiel 81b aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid, N-Bromacetyl-N-methyl-glycinethylester, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäure-ethylester) erhält man 1 g [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester vom Schmelzpunkt 171°C und 1 g [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester).

b. [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,6 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C Zersetzung

$C_{26}H_{29}N_5O_4$ (475,55)

Ber.: $(M+H)^+$ = 476

Gef.: $(M+H)^+$ = 476

Beispiel 121

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester)-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester), ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 128 -

Ausbeute: 0,9 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 165°C Zersetzung

C₃₃H₄₀N₆O₇ (632,72)

Ber.: (M+H)⁺ = 633

Gef.: (M+H)⁺ = 633

Beispiel 122

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,32 g (97 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 156°C Zersetzung

C₂₄H₂₅N₅O₄ (447,49)

Ber.: (M+H)⁺ = 448

Gef.: (M+H)⁺ = 448

Beispiel 123

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-methyl-aminoessigsäure)-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester), Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,4 g (100 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 145°C Zersetzung

C₂₉H₃₂N₆O₇ (576,61)

Ber.: (M+H)⁺ = 577

Gef.: (M+H)⁺ = 577

Beispiel 124

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

a. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester und [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester)

Hergestellt analog Beispiel 81b aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid, N-Bromacetyl-N-ethyl-glycinethyl-ester, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF. Nach Säulen-chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethyl-ester) erhält man 1,5 g [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester vom Schmelzpunkt 78°C und 0,9 g [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethyl-ester)

b. [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester--hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 125°C Zersetzung

$C_{27}H_{31}N_5O_4$ (489,57)

Ber.: $(M+H)^+ = 490$

Gef.: $(M+H)^+ = 490$

Beispiel 125

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester)-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethyl-ester), ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 130 -

Ausbeute: 0,7 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C Zersetzung

C₃₅H₄₄N₆O₇ (660,77)

Ber.: (M+H)⁺ = 661

Gef.: (M+H)⁺ = 661

Beispiel 126

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,25 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 185°C Zersetzung

C₂₅H₂₇N₅O₄ (461,52)

Ber.: (M+H)⁺ = 462

Gef.: (M+H)⁺ = 462

Beispiel 127

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-ethyl-aminoessigsäure)-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-di-(acetyl-N-ethyl-aminoessigsäureethylester), Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,25 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 200°C Zersetzung

C₃₁H₃₆N₆O₇ (604,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 605

Gef.: (M+H)⁺ = 605

Beispiel 128

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-(N-methyl)-amino-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-(N-methyl)-amino-propionsäureethyl-ester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,8 g (90 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 115°C Zersetzung

C₂₇H₃₁N₅O₄ (489,57)

Ber.: (M+H)⁺ = 490

Gef.: (M+H)⁺ = 490

Beispiel 129

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-(N-methyl)-amino-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus dem [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-(N-methyl)-amino-propionsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,25 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 165°C Zersetzung

C₂₅H₂₇N₅O₄ (461,52)

Ber.: (M+H)⁺ = 462

Gef.: (M+H)⁺ = 462

Beispiel 130

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-methyl)-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

a. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-methyl)-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester

Eine Lösung von 0,7 g (0,0015 Mol) [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäure-

ethylester in 15 ml DMF, 0,52 g (0,004 Mol) Ethyldiisopropylamin und 0,5 g (0,036 Mol) Methyljodid in 15 ml DMF wird 72 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird mit Essigsäure-ethylester verdünnt, mit Wasser extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester).

Ausbeute: 0,4 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 77°C

b. [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-methyl)-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-methyl)-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (90 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C Zersetzung

C₂₇H₃₁N₅O₄ (489,57)

Ber.: (M+H)⁺ = 490

Gef.: (M+H)⁺ = 490

Beispiel 131

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-methyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,24 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 192°C Zersetzung

C₂₅H₂₇N₅O₄ (461,52)

Ber.: (M+H)⁺ = 462

Gef.: (M+H)⁺ = 462

Beispiel 132

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylaminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,45 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 167°C Zersetzung

$C_{25}H_{27}N_5O_4$ (461,52)

Ber.: $(M+H)^+$ = 462

Gef.: $(M+H)^+$ = 462

Beispiel 133

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-phenyl-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N-phenyl-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 112°C Zersetzung

$C_{31}H_{31}N_5O_4$ (537,62)

Ber.: $(M+H)^+$ = 538

Gef.: $(M+H)^+$ = 538

Beispiel 134

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N,N-dimethylamid-hydrochlorid

a. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N,N-dimethylamid

Hergestellt analog Beispiel 81b aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid, 2-Brom-N,N-dimethylacetamid, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF.

Ausbeute: 1,5 g (58 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 208-209°C

b. [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-
amino-acetyl-N,N-dimethylamid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N,N-dimethylamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,7 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 110°C Zersetzung

$C_{23}H_{25}N_5O_2$ (403,48)

Ber.: $(M+H)^+$ = 404

Gef.: $(M+H)^+$ = 404

Beispiel 135

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(acetyldimethylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid

a. [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(acetyldimethylamino)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 81b aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetyl-N,N-dimethylamid, Jod-essigsäureethylester, Ethyldiisopropylamin und DMF.

Ausbeute: 0,7g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 188-190°C

b. [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-
amino-(acetyldimethylamino)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(acetyldimethylamino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 110°C Zersetzung

$C_{27}H_{31}N_5O_4$ (489,57)

Ber.: $(M+H)^+$ = 490

Gef.: $(M+H)^+$ = 490

Beispiel 136

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(acetyldimethylamino)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(acetyldimethylamino)-essigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,3 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 130°C Zersetzung

C₂₅H₂₇N₅O₄ (461,52)

Ber.: (M+H)⁺ = 462

Gef.: (M+H)⁺ = 462

Beispiel 137

6-(o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-carbamimidoyl-benzyl)-amid-hydrochlorid

a. 6-(o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyano-benzyl)-amid und 6-(di-o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyanobenzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 81b aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyanobenzyl)-amid, o-Methylbenzylbromid, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 9:1) erhält man 1,6 g 6-(o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyanobenzyl)-amid vom Schmelzpunkt 201°C und 0,7 g 6-(di-o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyanobenzyl)-amid.

b. 6-(o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-carbamimidoyl-benzyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus 6-(o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyanobenzyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,5 g (74 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 96°C Zersetzung

- 136 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 423$

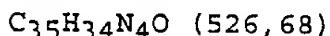
Beispiel 138

6-(di-o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-carbamimidoyl-benzyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus 6-(di-o-Methylbenzyl)-amino-1-naphthalincarbonsäure-(4-cyano-benzyl)-amid-hydrochlorid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,55 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 160°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 527$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 527$

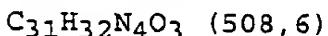
Beispiel 139

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(2-methylbenzyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(2-methylbenzyl)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 133-135°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 509$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 509$

Beispiel 140

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,4 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 147-149°C

C₃₀H₃₀N₄O₃ (494,59)

Ber.: (M+H)⁺ = 495

Gef.: (M+H)⁺ = 495

Beispiel 141

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethyl-ester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,6 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 190°C Zersetzung

C₂₈H₂₆N₄O₃ (466,54)

Ber.: (M+H)⁺ = 467

Gef.: (M+H)⁺ = 467

Beispiel 142

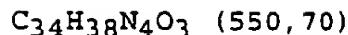
[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-tert.butyl-benzyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-tert.butyl-benzyl)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,2 g (78 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 110°C Zersetzung

--
- 138 -



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 551$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 551$

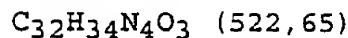
Beispiel 143

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-tert.butyl-benzyl)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-tert.butyl-benzyl)-essigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,5 g (75 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 180°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 523$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 523$

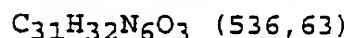
Beispiel 144

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-carbamimidoyl-benzyl)-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-carbamimidoyl-benzyl)-essigsäureethyl-ester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,5 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 120°C Zersetzung



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 537$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 537$

- 139 -

Beispiel 145

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-carbamimidoyl-benzyl)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(4-carbamimidoyl-benzyl)-essigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,8 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 202°C Zersetzung

C₂₉H₂₈N₆O₃ (508,58)

Ber.: (M+H)⁺ = 509

Gef.: (M+H)⁺ = 509

Beispiel 146

[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(3-carbamimidoyl-benzyl)-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(4-Cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(3-carbamimidoyl-benzyl)-essigsäureethyl-ester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,7 g (34 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 112°C Zersetzung

C₃₁H₃₂N₆O₃ (536,63)

Ber.: (M+H)⁺ = 537

Gef.: (M+H)⁺ = 537

Beispiel 147

[5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid

a. [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]aminoessigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 81b aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-(5-cyano-thiophen-2-ylmethyl)-amid, Bromessigsäureethylester, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF.

- 140 -

Ausbeute: 1,3 g (85 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 138-139°C

b. [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 81b aus [5-(5-Cyano-thiophen-2-yl-methyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]aminoessigsäureethylester, Benzylbromid Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF.

Ausbeute: 1,3 g (81 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 145°C

c. [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethyl-ester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 105°C Zersetzung

C₂₈H₂₈N₄O₃S (500,17)

Ber.: (M+H)⁺ = 501

Gef.: (M+H)⁺ = 501

Beispiel 148

[5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-essigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,5 g (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 170°C Zersetzung

C₂₆H₂₄N₄O₃S (472,56)

Ber.: (M+H)⁺ = 473

Gef.: (M+H)⁺ = 473

Beispiel 149

[5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-propionsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-propionsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,7 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 90°C Zersetzung

C₂₉H₃₀N₄O₃S (514,64)

Ber.: (M+H)⁺ = 515

Gef.: (M+H)⁺ = 515

Beispiel 150

[5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-propionsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-(benzyl)-propionsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,4 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 158°C Zersetzung

C₂₇H₂₆N₄O₃S (486,59)

Ber.: (M+H)⁺ = 487

Gef.: (M+H)⁺ = 487

Beispiel 151

[5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]- (N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäureethylester-hydrochlorid

a. [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 81b aus 6-Amino-1-naphthalincarbonsäure-(5-cyano-thiophen-2-ylmethyl)-amid, Bromacetylaminoglycinethylester, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF.

Ausbeute: 1,2 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 170°C

b. [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]- (N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 81b aus [5-(5-Cyano-2-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino-acetylamino-essigsäureethylester, Benzylbromid, Ethyldiisopropylamin, Kaliumjodid und DMF.

Ausbeute: 0,6 g (42 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 186-188°C

c. [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]- (N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus [5-(5-Cyano-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]- (N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

C₃₀H₃₁N₅O₄S (557,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 558

Gef.: (M+H)⁺ = 558

Beispiel 152

[5- (5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl) -naphthalin-2-yl] - (N-benzyl) -amino-acetylamino-essigsäure-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 64 aus [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl] -(N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (84 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 170°C Zersetzung

C₂₈H₂₇N₅O₄S (529,61)

Ber.: (M+H)⁺ = 530

Gef.: (M+H)⁺ = 530

Beispiel 153

Chinolin-8-sulfonsäure-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

a. 7-Nitro-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on

Zu 50 ml rauchender Salpetersäure werden bei -15°C 7,3 g (0,05 Mol) α-Tetralon innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Diisopropylether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,5 g (57,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 104-105°C

Elementaranalyse:

C₁₀H₉NO₃ (191,19)

Ber.: C 62,82 H 4,74 N 7,33

Gef.: 62,85 4,92 7,07

b. 7-Nitro-3,4-dihydro-naphthalin-1-carbonitril

Zu einer Lösung von 38,2 g (0,2 Mol) 7-Nitro-3,4-dihydro-2H-naphthalin-1-on und 1,5 g Zinkjodid in 400 ml Toluol wird mit 31 ml (0,24 Mol) Trimethylsilylcyanid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß werden 250 ml Pyridin

und 60 ml (0,6 Mol) Phosphoroxychlorid zugesetzt und drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rest mit Eiswasser versetzt. Das abgeschiedene Rohprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Diisopropylether/Essigsäure-ethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 13,5 g (33,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 147°C

c. 7-Nitro-naphthalin-1-carbonitril

Eine Suspension von 10 g (0,05 Mol) 7-Nitro-3,4-dihydro-naphthalin-1-carbonitril und 1,5 g Palladium/Kohle (10%) in 80 ml Dekalin wird 15 Stunden unter Stickstoff bei 180°C zur Reaktion gebracht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid verdünnt und der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird mit Salzsäure extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Petrolether gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Methylenchlorid = 2:1).

Ausbeute: 6,8 g (68 % der Theorie),

C₁₁H₆N₂O₂ (198,2)

Ber.: C 66,67 H 3,05 N 14,14 O 16,15

Gef.: 66,45 3,31 13,91 16,33

d. 7-Nitro-naphthalin-1-carbonsäure

8,3 g (0,042 Mol) 7-Nitro-naphthalin-1-carbonitril und 80 ml konzentrierte Salzsäure werden in der Mikrowelle acht Stunden bei 170°C zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird in 2 N Natronlauge gelöst, mit Methylenchlorid extrahiert und mit Zitronensäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser, Isopropanol und Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 7,5 g (82,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 271°C

C₁₁H₇NO₄ (217,2)

--
- 145 -

Ber.: C 60,83 H 3,25 N 6,45 O 29,47
Gef.: 60,50 3,35 6,40 29,69

e. 7-Amino-naphthalin-1-carbonsäure

Zu einer Lösung von 7,5 g (0,0345 Mol) 7-Nitro-naphthalin-1-carbonsäure in 150 ml DMF werden 0,7 g Palladium auf Kohle zugesetzt und die Reaktionsmischung unter einer Wasserstoffatmosphäre von 5 bar bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Diisopropyl-ether versetzt und die anfallenden Kristalle werden abfiltriert.

Ausbeute: 6,1 g (94,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 224°C Zersetzung

C₁₁H₉NO₂ (187,2)

Ber.: C 70,58 H 4,85 N 7,48 O 17,09

Gef.: 70,17 4,92 7,51 17,40

f. 7-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 7-Amino-naphthalin-1-carbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, TBTU, HOBT, Ethyldiisopropylamin und DMF.

Ausbeute. 8,2 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 175°C

C₁₉H₁₅N₃O (301,4)

Ber.: C 75,73 H 5,02 N 13,94 O 5,31

Gef.: 75,76 5,14 13,70 5,40

g. Chinolin-8-sulfonsäure-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-vl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 7-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid, 8-Chinolinsulfonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute. 4,3 g (87,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 256°C

C₂₈H₂₀N₄O₃S (492,52)

- 146 -

Ber.:	C	68,28	H	4,09	N	11,38	O	9,75	S	6,50
Gef.:		67,91		4,27		11,43		9,80		6,59

h. Chinolin-8-sulfonsäure-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonsäure-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,6 g (70,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 220°C

$C_{28}H_{23}N_5O_3S$ (509,59)

Ber.: $(M+H)^+$ = 510

Gef.: $(M+H)^+$ = 510

Beispiel 154

2,5-Dichlorbenzolsulfonsäure-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 2,5-Dichlorbenzolsulfonsäure-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,9 g (88,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 195°C

$C_{25}H_{20}Cl_2N_4O_3S$ (527,43)

Ber.: $(M+H)^+$ = 527/529/531

Gef.: $(M+H)^+$ = 527/529/531

Beispiel 155

Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonsäure-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Benzo-1,2,5-Thiadiazol-4-sulfonsäure-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (87,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{25}H_{20}N_6O_3S_2$ (516,60)

Ber.: $(M+H)^+$ = 517

Gef.: $(M+H)^+$ = 517

Beispiel 156

Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-dihydrochlorid-hydrat

a. Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 50a aus Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethyl-ester, Bromessigsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

b. Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethyl-ester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat

Ausbeute: 2,5 g (81 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{32}H_{29}N_5O_5S$ (595,67)

Ber.: $(M+H)^+$ = 596

Gef.: $(M+H)^+$ = 596

Beispiel 157

2,5-Dichlorbenzolsulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 2,5-Dichlorbenzolsulfonyl-[8-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat

Ausbeute: 1,4 g (83,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₂₉H₂₆Cl₂N₄O₅S (613,52)

Ber.: (M+H)⁺ = 613/615/617

Gef.: (M+H)⁺ = 613/615/617

Beispiel 158

Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 57 aus Chinolin-8-sulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, Natronlauge und Methanol.

Ausbeute: 0,6 g (45,6 % der Theorie),

C₃₀H₂₅N₅O₅S (567,62)

Schmelzpunkt: schäumt ab 200°C

Ber.: (M+H)⁺ = 568

Gef.: (M+H)⁺ = 568

Beispiel 159

2,5-Dichlorbenzolsulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 57 aus 2,5-Dichlorbenzolsulfonyl-[8-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, Natronlauge und Methanol.

Ausbeute: 0,28 g (33,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 205°C

C₂₇H₂₂Cl₂N₄O₅S (585,47)

Ber.: (M+H)⁺ = 583/585/587

Gef.: (M+H)⁺ = 583/585/587

Beispiel 160

Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid-dihydrochlorid-hydrat

a. 5-Nitro-1-naphthalincarbonsäure

28 ml konzentrierte Salpetersäure werden auf 0°C abgekühlt und mit 10 g (0,058 Mol) 1-Naphthalincarbonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf 100°C erwärmt und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Suspension abgekühlt ist, wird mit Eiswasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Anschließend wird der Niederschlag in 10%iger Soda-Lösung warm gelöst und über Kieselgur filtriert. Das abgekühlte Filtrat wird angesäuert, der Niederschlag abfiltriert und dieser aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g (20,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 230-235°C

b. 5-Nitro-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 5-Nitro-1-naphthalincarbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, HOBT, TBTU, Ethyldiisopropylamin und DMF.

Ausbeute: 3,1 g (88,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 198-202°C

c. 5-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid

Eine Suspension von 2,4 g (0,00724 Mol) 5-Nitro-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid und 0,24 g Palladium auf Kohle in 100 ml Methanol und 100 ml Methylenechlorid werden bei Raumtemperatur unter 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Diethylether verrieben.

Ausbeute: 2,2 g (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 200-203°C

- 150 -

d. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 5-Amino-1-naphthalincarbonsäure-4-cyanobenzylamid, 8-Chinolinsulfonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,94 g (81,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 156-158°C

e. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,54 g (52,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 70°C

C₂₈H₂₃N₅O₃S (509,59)

Ber.: (M+H)⁺ = 510

Gef.: (M+H)⁺ = 510

Beispiel 161

Benzylsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Benzylsulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,92 g (66,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 205°C

C₂₆H₂₄N₄O₃S (472,57)

Ber.: (M+H)⁺ = 473

Gef.: (M+H)⁺ = 473

Beispiel 162

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäuerethylester-hydrochlorid-hydrat

a. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäuerethylester

Hergestellt analog Beispiel 50a aus Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-amid, Bromessigsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute. 2 g (85,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 160-165°C

b. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäuerethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäureethyl-ester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute. 1,67 g (73,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 180°C

C₃₂H₂₉N₅O₅S (595,68)

Ber.: (M+H)⁺ = 596

Gef.: (M+H)⁺ = 596

Beispiel 163

Benzylsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäuerethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1f aus Benzylsulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäuerethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute. 2,11 g (81,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 180°C

C₃₀H₃₀N₄O₅S (558,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 559

Gef.: (M+H)⁺ = 559

Beispiel 164

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute. 0,75 g (83,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 236°C

C₃₀H₂₅N₅O₅S (567,62)

Ber.: (M+H)⁺ = 568

Gef.: (M+H)⁺ = 568

Beispiel 165

Benzylsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 9 aus Benzylsulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-1-yl]-aminoessigsäure-ethylester-hydrochlorid-hydrat, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute. 0,9 g (81,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225°C

C₂₈H₂₆N₄O₅S (530,60)

Ber.: (M+H)⁺ = 531

Gef.: (M+H)⁺ = 531

Beispiel 166

Benzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

a. 4-(3-Nitro-phenyl)-oxo-buttersäure

Zu einer Lösung von 30 ml konzentrierter Salpetersäure, 570 ml rauchender Salpetersäure und 60 ml konzentrierter Schwefelsäure werden bei -10°C 300 g (1,68 Mol) 3-Benzoylpropionsäure portionsweise zugegeben und zwei Stunden bei 0°C gerührt. An-

schließend wird das Reaktionsgemisch in drei Liter Eiwasser eingetragen und eine Stunde gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 222,4 g (59,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167°C

b. 4-(3-Aminoacetyl-phenyl)-buttersäure

Eine Suspension von 222,4 g (1 Mol) 4-(3-Nitro-phenyl)-oxo-buttersäure und 19,4 g Palladium auf Kohle in 277 ml Essigsäueranhydrid und 2,2 ml Eisessig wird sechs Stunden bei 65°C hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Im Anschluß wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 207,2 g (93,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-167°C

c. 4-N-Aminoacetyl- α -tetralon

2,874 kg Polyphosphorsäure werden auf 100°C erwärmt, langsam mit 207,2 g (0,936 Mol) 4-(3-Aminoacetyl-phenyl)-buttersäure versetzt und zehn Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf sechs Liter Eiwasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird in Toluol/Essigsäureethylester = 4:1 gelöst und mit Aktivkohle und Natriumsulfat versetzt. Anschließend wird abfiltriert und das Filtrat abgekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 137,5 g (72,3 % der Theorie)

d. 1-Cyano-6-aminoacetyl-3,4-dihydronaphthalin

Eine Lösung von 13 g (0,06 Mol) 4-Aminoacetyl- α -tetralon in 130 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur 10 g (0,1 Mol) Trimethylsilylcyanid und 1 g Zinkjodid versetzt und 48 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit 3N Salzsäure und Isopropanol versetzt und drei Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird in

- 154 -

115 ml Toluol gelöst und mit 0,5 g Toluol-4-sulfonsäure zwei Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Es wird mit Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 50:1) gereinigt. Das Produkt wird anschließend aus Essigsäureethylester/Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,9 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 169°C

C₁₃H₁₂N₂O (212,25)

Ber.: C 73,57 H 5,70 N 13,20

Gef.: 73,87 5,85 13,18

e. 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure

5,7 g (0,0247 Mol) 1-Cyano-6-aminoacetyl-3,4-dihydronaphthalin werden in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 0,95 g (0,0247 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man röhrt zwei Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt mit Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Das Rohprodukt wird in 40 ml konzentrierter Salzsäure sechs Stunden zum Rückfluß erhitzt, die Lösung eingeengt und mit Isopropanol/Diethylether gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert.

Ausbeute: 4,7 g (95 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 245°C

C₁₁H₁₃NO₂ (281,18)

Ber.: C 46,99 H 6,45 N 9,96 Cl 25,22

Gef.: 46,30 6,52 10,22 25,88

f. 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure-(4-cyano-benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute: 13,3 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 114-115°C

- 155 -



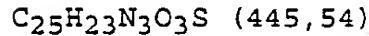
Ber.: C 74,73 H 6,27 N 13,76
 Gef.: 73,67 6,34 13,44

g. Benzolsulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-carbonsäure-(4-cyano-benzyl)-amid, Benzolsulfonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 1,36 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 157-158°C



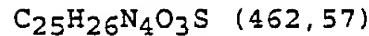
Ber.: C 67,40 H 5,20 N 9,43 S 7,20
 Gef.: 67,35 5,34 9,34 7,00

h. Benzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus Benzolsulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,3 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum



Ber.: (M+H)⁺ = 463

Gef.: (M+H)⁺ = 463

Beispiel 167

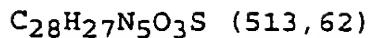
Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,6 g (35 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

-- 156 --



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 514$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 514$

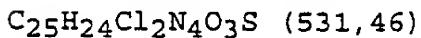
Beispiel 168

1,5-Dichlorbenzol-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochloridhydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus 1,5-Dichlorbenzol-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,27 g (57 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 531/533/535$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 531/533/535$

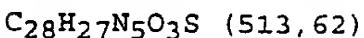
Beispiel 169

Isochinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-dihydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus Isochinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,82 g (55 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum



Ber.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 514$

Gef.: $(\text{M}+\text{H})^+ = 514$

Beispiel 170

Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,62 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 280°C

C₂₅H₂₄N₆O₃S₂ (520,63)

Ber.: (M+H)⁺ = 521

Gef.: (M+H)⁺ = 521

Beispiel 171

4-Chlor-benzol-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus 4-Chlor-benzol-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,1 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₂₅H₂₅ClN₄O₃S (497,02)

Ber.: (M+H)⁺ = 497/499

Gef.: (M+H)⁺ = 497/499

Beispiel 172

2-Chlor-benzol-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus 2-Chlor-benzol-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,9 g (71 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

C₂₅H₂₅ClN₄O₃S (497,02)

Ber.: (M+H)⁺ = 497/499

Gef.: (M+H)⁺ = 497/499

Beispiel 173

3-Chlor-benzol-sulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus 3-Chlor-benzol-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,1 g (89,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₂₅H₂₅ClN₄O₃S (497,02)

Ber.: (M+H)⁺ = 497/499

Gef.: (M+H)⁺ = 497/499

Beispiel 174

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

a. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 50a aus Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid, Bromessigsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute: 2,65 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 180-181°C.

C₂₂H₃₀N₄O₅S (582,68)

Ber.: C 65,96 H 5,19 N 9,62 S 5,50

Gef.: 65,69 5,29 9,58 5,48

b. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-cyano-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,89 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₃₂H₃₃N₅O₅S (599,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 600

Gef.: (M+H)⁺ = 600

- 160 -

Beispiel 175

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 108 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Chlorameisen-säuremethylester, Kaliumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute: 2,08 g (79,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 201-202°C.

C₃₄H₃₅N₅O₇S (657,75)

Ber.: C 62,09 H 5,36 N 10,65 S 4,87

Gef.: 61,91 5,35 10,68 5,01

Beispiel 176

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäure-hydrat

Hergestellt Beispiel 9 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid, Ethanol und Natron-lauge.

Ausbeute: 0,85 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung

C₃₀H₂₉N₅O₅S (571,66)

Ber.: (M+H)⁺ = 572

Gef.: (M+H)⁺ = 572

Beispiel 177

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäure

Hergestellt Beispiel 9 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxy-carbonylamino-iminomethyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, Ethanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,2 g (33,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₃₂H₃₁N₅O₇S (629,69)

Ber.: (M+H)⁺ = 630

Gef.: (M+H)⁺ = 630

Beispiel 178

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminobutancarbonsäurehydrat

Hergestellt analog Beispiel 64 aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminobutancarbonsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,15 g (37,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 200°C

C₃₂H₃₃N₅O₅S (599,71)

Ber.: (M+H)⁺ = 600

Gef.: (M+H)⁺ = 600

Beispiel 179

4-({Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-naphthalin-2-yl]-amino}-methyl)-benzoësäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 64 aus 4-({Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-naphthalin-2-yl]-amino}-methyl)-benzoësäure-hydrat

- 162 -

amino}-methyl)-benzoësäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,46 g (54,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 228°C

C₃₆H₃₃N₅O₅S (647,75)

Ber.: (M+H)⁺ = 648

Gef.: (M+H)⁺ = 648

Beispiel 180

Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäuredihydrat

Hergestellt analog Beispiel 64 aus Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,6 g (58 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C Zersetzung

C₂₇H₂₆N₆O₅S₂ (578,67)

Ber.: (M+H)⁺ = 579

Gef.: (M+H)⁺ = 579

Beispiel 181

Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminobutancarbonsäure-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 64 aus Benzo-1,2,5-thiadiazol-4-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-aminobutancarbonsäureethylester, Methanol und Natronlauge.

Ausbeute: 0,82 g (63 % der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 190°C

$C_{29}H_{30}N_6O_5S_2$ (606,72)

Ber.: $(M+H)^+$ = 607

Gef.: $(M+H)^+$ = 607

Beispiel 182

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronephthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochloridhydrat

a. 6-Amino-3,4-dihydronephthalin-1-carbonsäure

Eine Reaktionsmischung aus 12,5 g (0,059 Mol) 1-Cyano-6-aminoacetyl-3,4-dihydronephthalin und 150 ml konzentrierter Salzsäure wird in der Mikrowelle 1,5 Stunden auf 150°C erhitzt. Anschließend wird eingeeengt, mit Essigsäure versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Dieser wird in Wasser suspendiert, der pH-Wert mit Natriumacetat auf fünf eingestellt und der Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute. 10,2 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 129-130°C

b. 6-Amino-3,4-dihydronephthalin-1-carbonsäure-(4-cyano-benzyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 19f aus 6-Amino-3,4-dihydronephthalin-1-carbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, TBTU, HOBT, Ethyl-diisopropylamin und DMF.

Ausbeute. 14,1 g (87,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 148-149°C

c. Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronephthalin-2-yl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 40a aus 6-Amino-3,4-dihydronephthalin-1-carbonsäure-(4-cyano-benzyl)-amid, 8-Chinolinsulfosäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 8,6 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

--
- 164 -

d. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydro-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 50a aus Chinolin-8-sulfonsäure-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amid, Bromessigsäureethylester, Kaliumtertiärbutylat und DMF.

Ausbeute. 4,8 g (82,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

e. Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,65 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C Zersetzung

C₃₂H₃₁N₅O₅S (597,69)

Ber.: (M+H)⁺ = 598

(M+H+Na)⁺⁺ = 310,5

(M+2H)⁺⁺ = 299,5

Gef.: (M+H)⁺ = 598

(M+H+Na)⁺⁺ = 310,5

(M+2H)⁺⁺ = 299,5

Beispiel 183

Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 9a aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-aminoessigsäureethylester-hydrochlorid-hydrat, Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute. 0,29 g (69 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 226°C Zersetzung

$C_{30}H_{27}N_5O_5S$ (569, 64)

Ber.: $(M+H)^+$ = 570
 $(M+H+Na)^{++}$ = 296, 6
 $(M+2H)^{++}$ = 285, 6

Gef.: $(M+H)^+$ = 570
 $(M+H+Na)^{++}$ = 296, 6
 $(M+2H)^{++}$ = 285, 6

Beispiel 184

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydroronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid-dihydrat

a. (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydroronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 77b aus Chinolin-8-sulfonyl-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydroronaphthalin-2-yl]-amino-essigsäure, Glycinethylesterr, TBTU, HOBT, Triethylamin und DMF.

Ausbeute. 1,1 g (76,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138-139°C

b. (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydroronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure-ethylester-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydroronaphthalin-2-yl]-amino}-acetyl-amino)-essigsäureethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute. 0,83 g (73,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 115°C

$C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654, 75)

Ber.: $(M+H)^+$ = 655
 $(M+H+Na)^{++}$ = 339
 $(M+2H)^{++}$ = 328

- 166 -

Gef.: $(M+H)^+$ = 655
 $(M+H+Na)^{++}$ = 339
 $(M+2H)^{++}$ = 328

Beispiel 185

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

Hergestellt Beispiel 1f aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(cyano-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäuremethylester, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute. 5,3 g (78,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₃₃H₃₂N₆O₆S (640,72)

Ber.: $(M+H)^+$ = 641

Gef.: $(M+H)^+$ = 641

Beispiel 186

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 9a aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute. 0,25 g (45 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 243°C

C₃₂H₃₀N₆O₆S (626,69)

Ber.: $(M+H)^+$ = 627

$(M+2H)^{++}$ = 314

Gef.: $(M+H)^+$ = 627

$(M+2H)^{++}$ = 314

Beispiel 187

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-methoxycarbonylamino-imino-methyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylarnino)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 108 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylarnino)-essigsäureethylester, Chlorameisen-säuremethylester, Kaliumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute. 0,4 g (61,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 170°C

C₃₆H₃₆N₆O₈S (712,78)

Ber.: (M+H)⁺ = 713

Gef.: (M+H)⁺ = 713

Beispiel 188

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-octyloxycarbonylamino-imino-methyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylarnino)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 108 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylarnino)-essigsäuremethylester, Chlorameisen-säureoctylester, Kaliumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute. 0,6 g (75,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

C₄₂H₄₈N₆O₈S (796,95)

Ber.: (M+H)⁺ = 797

Gef.: (M+H)⁺ = 797

Beispiel 189

(2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-hexyloxycarbonylamino-imino-methyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 108 aus (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäuremethylester, Chlorameisen-säurehexylester, Kaliumcarbonat, THF und Wasser.

Ausbeute. 0,65 g (84,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 80°C

C₄₀H₄₄N₆O₈S (768,89)

Ber.: (M+H)⁺ = 769

Gef.: (M+H)⁺ = 769

Beispiel 190

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 191

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 192

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-

mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 193

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugesetzt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 194

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 195**Kapseln mit 350 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 196**Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff****1 Zäpfchen enthält:**

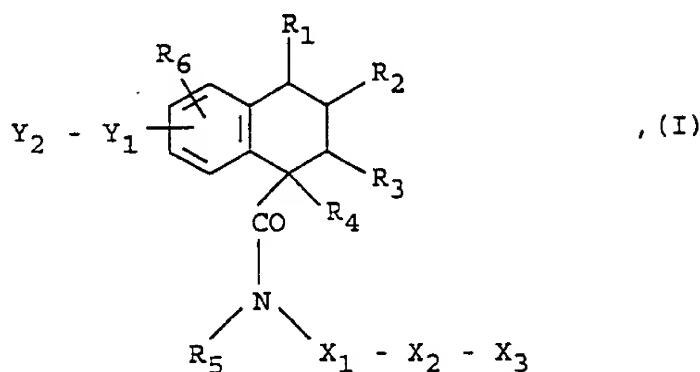
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg

-- 172 --

Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Patentansprüche

1. Durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 jeweils ein Wasserstoffatom oder

R_1 und R_2 jeweils ein Wasserstoffatom und R_3 zusammen mit R_4 eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

R_1 zusammen mit R_2 und R_3 zusammen mit R_4 jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

X_1 eine C_{1-3} -Alkylengruppe,

X_2 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Oxazolylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

X_3 eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Y_1 ein Sauerstoffatom, eine $-R_bN-$, $-R_bN-SO_2-$, $-SO_2-NR_b-$, $-R_bN-CO-$ oder $-CO-NR_b$ -Gruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Naphthyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Naphthyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die jeweils im Arylteil durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Amidino-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe monosubstituiert sein können, und in denen der Arylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminosulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethylamino-carbonyl-, Tetrazol-5-yl- oder C_{1-4} -Alkyl-tetrazol-5-ylgruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-pyrrolidinocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Tri-C₁₋₃-Alkylammoniumgruppe substituiert ist, wobei in dieser Gruppe eine C₁₋₃-Alkylgruppe durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann, oder

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei jeweils der enständige Alkylteil durch eine Carboxy-, Tetrazol-5-yl- oder C₁₋₃-Alkylaminosulfonylgruppe substituiert ist, darstellt,

und Y₂ eine C₃₋₇-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder N-C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl- oder Amidinogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Imidazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzo-thiazolyl- oder Benzothiadiazolgruppe oder

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Alkylteil durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkoxycarbonylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen zusätzlich durch eine C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoff- oder Chloratom,

X₁ eine Methylengruppe,

X_2 eine Phenylen-, Cyclohexylen-, Thienylen- oder Pyridinylengruppe,

X_3 eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine $R_aNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8} -Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y_1 ein Sauerstoffatom, eine $-R_bN-$, $-R_bN-SO_2-$, $-SO_2-NR_b-$, $-R_bN-CO-$ oder $-CO-NR_b$ -Gruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine C_{1-4} -Alkyl-, Amidino- oder Carboxygruppe substituiert ist,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminosulfonylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl- oder C_{1-4} -Alkyl-tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-gruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n- C_{2-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylamino-n- C_{2-3} -alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-

C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist, oder

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Tri- C_{1-3} -Alkylammoniumgruppe substituiert ist, wobei in dieser Gruppe eine C_{1-3} -Alkylgruppe durch eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann, darstellt,

und Y_2 eine C_{3-5} -Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder N- C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine C_{2-4} -Alkyl- oder Amidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Methyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

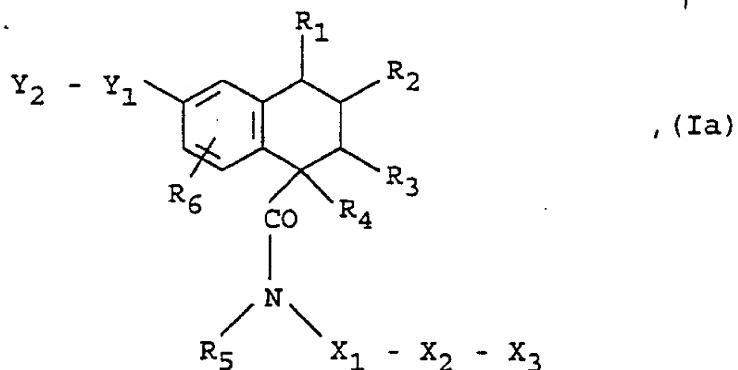
eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzothiazolyl- oder Benzothiadiazolgruppe oder

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine Methylgruppe und im Alkylteil durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino oder N-(C₁₋₄-Alkoxy carbonyl)-C₁₋₄-alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, bedeuten,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der



in denen

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom,

R₆ ein Wasserstoffatom,

X₁ eine Methylengruppe,

- 180 -

X₂ eine 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Thienylengruppe,

X₃ eine Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y₁ eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-, -R_bN-CO- oder -CO-NR_b-Gruppe, in denen

R_b ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine Methyl- oder Carboxygruppe substituiert ist,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminosulfonylaminocarbonyl-, Tetrazol-5-yl- oder C₁₋₄-Alkyl-tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-gruppe mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-

C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, N,N-Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert sein können,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist, oder

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Tri- C_{1-3} -Alkylammoniumgruppe substituiert ist, wobei in dieser Gruppe eine C_{1-3} -Alkylgruppe durch eine Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann, darstellt,

und Y_2 eine C_{3-5} -Alkylgruppe,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder N- C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine C_{2-4} -Alkyl- oder Amidinogruppe substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Methyl-, Carboxy- oder Methoxycarbonylgruppe oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzothiazolyl- oder Benzothiadiazolgruppe oder

eine Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylteil durch eine Methylgruppe und im Alkylteil durch eine Amino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino oder N-(C₁₋₄-Alkoxy carbonyl)-C₁₋₄-alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder

R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder

R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom,

R₆ ein Wasserstoffatom,

X₁ eine Methylengruppe,

X₂ eine 1,4-Phenylen-, 1,4-Cyclohexylen- oder 2,5-Thienylengruppe,

X₃ eine Amino- oder eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxy carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y_1 eine $-R_bN-$, $-R_bN-SO_2-$, $-SO_2-NR_b-$, $-R_bN-CO-$ oder $-CO-NR_b-$ Gruppe, in denen

R_b eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminosulfonylaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-pyrrolidinocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppen mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n- C_{2-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkylamino-n- C_{2-3} -alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist, oder

auch, wenn Y_1 eine Sulfonylgruppe enthält, ein Wasserstoffatom darstellt,

und Y_2 eine Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder N- C_{1-3} -Alkyl-amino carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-4} -Alkoxy carbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sind,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Carboxy- oder Methoxy carbonylgruppe oder durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkyl- oder Amidinogruppe substituierte Benzylgruppe,

eine Phenylethylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Chinolyl- oder Isochinolylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Thiazolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-, Benzothiazolyl- oder Benzo-thiadiazolgruppe,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y₂, das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der -R_bN-Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ bis R₄ jeweils ein Wasserstoffatom oder
R₁ und R₂ jeweils ein Wasserstoffatom und R₃ zusammen mit R₄ eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder
R₁ zusammen mit R₂ und R₃ zusammen mit R₄ jeweils eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,

R₅ ein Wasserstoffatom,

R₆ ein Wasserstoffatom,

X₁ eine Methylengruppe,

X₂ eine 1,4-Phenylen- oder 2,5-Thienylengruppe,

- 185 -

X₃ eine eine R_aNH-C(=NH)-Gruppe, in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe darstellt,

Y₁ eine -R_bN-, -R_bN-SO₂-, -SO₂-NR_b-, -R_bN-CO- oder -CO-NR_b- Gruppe, in denen

R_b eine Methyl- oder Ethylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Tetrazol-5-yl-Gruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe, die am Stickstoffatom durch C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Amino-n-C₂₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkylamino-n-C₂₋₃-alkylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonylmethylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, oder

auch, wenn Y₁ eine Sulfonylgruppe enthält, ein Wasserstoffatom darstellt,

- 186 -

und Y_2 eine Benzyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolylgruppe bedeuten,

wobei ein Heteroatom der Gruppe Y_2 , das nicht an ein aromatisches Kohlenstoffatom gebunden ist, von dem Stickstoffatom der $-R_bN$ -Gruppe durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt sein muß,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) {[5-(4-Carbamimidoyl-benzylcarbamidoyl)-naphthalin-2-carbonyl]-chinolin-8-amino}-essigsäure,
- (b) Phenylcarbonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-aminoessigsäure,
- (c) {Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-essigsäure,
- (d) (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-naphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure,
- (e) (Chinolin-8-sulfonyl-[5-[5-carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl]carbamoyl]-naphthalin-2-yl]-amino)-propionsäure,
- (f) 8-Chinolinsulfonyl-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-amino-[5-(4-carbamididoyl-benzylcarbonyl)-naphthalin-2-yl],
- (g) [5-(5-Carbamimidoyl-thiophen-2-ylmethyl-carbamoyl)-naphthalin-2-yl]-(N-benzyl)-amino-acetylamino-essigsäure,

- 187 -

(h) Benzolsulfonsäure-[5-(4-carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl]-amid-hydrochlorid und

(i) (2-{Chinolin-8-sulfonyl-[5-(carbamimidoyl-benzylcarbamoyl)-3,4-dihydronaphthalin-2-yl]-amino}-acetylamino)-essigsäure,

sowie deren C₁₋₆-Alkylester, deren N-Hydroxy-, N-Benzoyl-, N-(C₁₋₉-Alkoxycarbonyl)- und N-(Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl)-amidino-Derivate, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt.

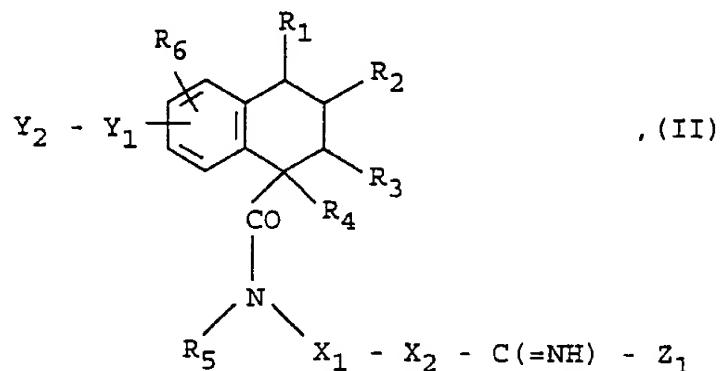
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X_3 eine $\text{NH}_2\text{-C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



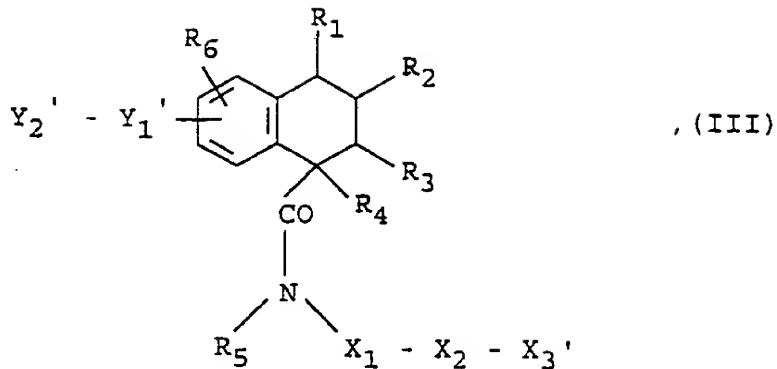
in der

R_1 bis R_6 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z_1 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit Ammonik oder dessen Salzen oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe und X_3 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, daß die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und X_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist oder die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist und X_3 eine $\text{NH}_2\text{-C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt oder die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und X_3 eine $\text{NH}_2\text{-C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 189 -



in der

R_1 bis R_6 , X_1 und X_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

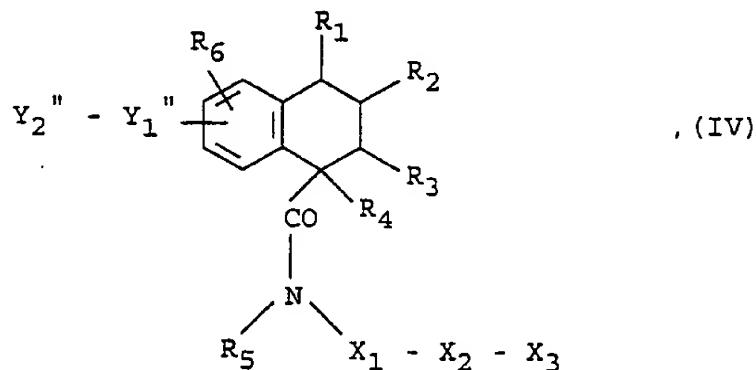
die Y_2' - Y_1' -Gruppe und X_3' die für die Y_2 - Y_1 -Gruppe und X_3 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die Y_2' - Y_1' -Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und X_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist oder X_3' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die Y_2' - Y_1' -Gruppe die für die Y_2 - Y_1 -Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist oder die Y_2' - Y_1' -Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und X_3' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Y_2 - Y_1 -Gruppe und X_3 mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, daß die Y_2 - Y_1 -Gruppe eine Carboxygruppe enthält und X_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist oder die Y_2 - Y_1 -Gruppe die in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist und X_3 eine $NH_2-C(=NH)-$ -Gruppe darstellt oder die Y_2 - Y_1 -Gruppe eine

- 190 -

Carboxygruppe enthält und X_3 eine $\text{NH}_2\text{-C}(\text{=NH})$ -Gruppe darstellt, übergeführt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe eine der bei der Definition der $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Estergruppen enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_6 und X_1 bis X_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

$Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe die für die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß die $Y_2\text{-}Y_1$ -Gruppe eine Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R_{10} der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $R_7\text{-CO-O-}(R_8\text{CR}_9)$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

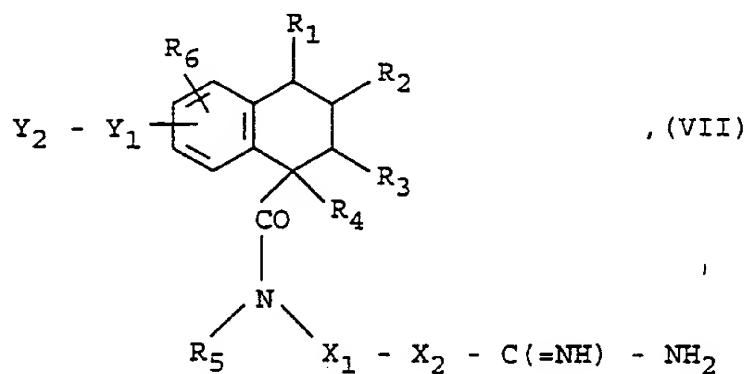


- 191 -

in der

R_{11} der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der $R_7\text{-CO-O-}(R_8CR_9)$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe und Z_2 eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen der bei der Definition des Restes R_a in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_6 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_3 - R_{12} , (VIII)

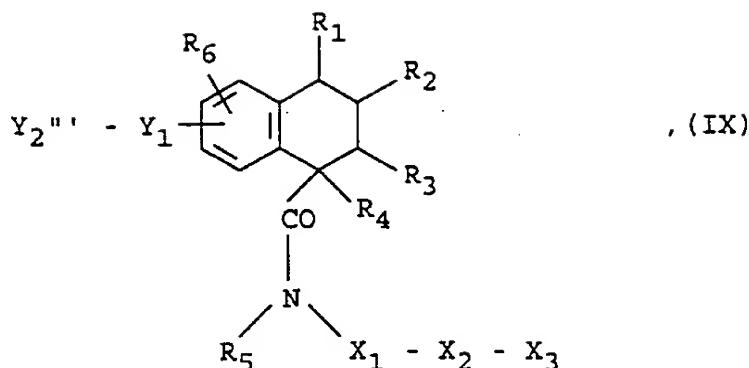
in der

R_{12} einer der bei der Definition des Restes R_a in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste und

Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_2 eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 192 -

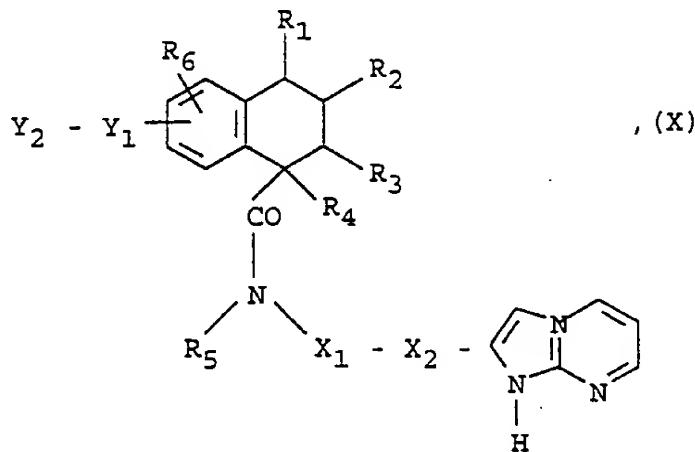


in der

R_1 bis R_6 , X_1 bis X_3 und Y_1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Y_2'' eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- oder Bromatom oder durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Chinolyl- oder Isochinolylgruppe bedeutet, in Gegenwart eines Katalysators hydriert wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X_3 eine 2-Amino-1H-imidazolylgruppe darstellt, ein Imidazo-pyridins der allgemeinen Formel

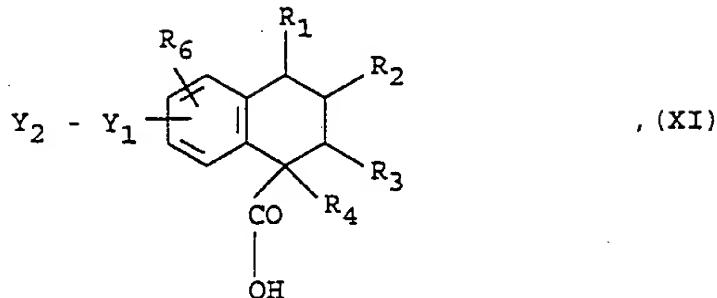


in der

R_1 bis R_6 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, mit Hydrazin umgesetzt wird oder

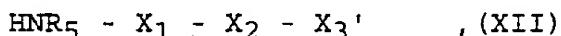
- 193 -

g. eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

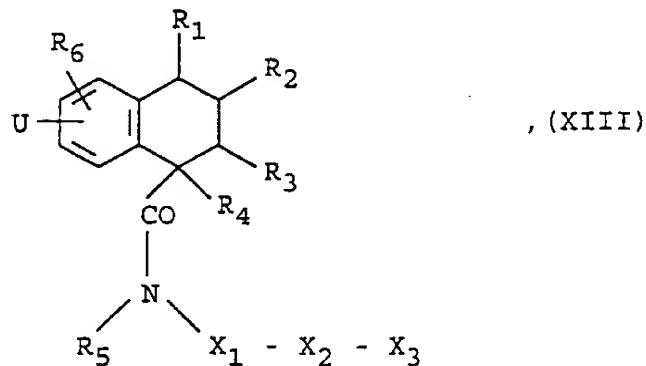
R_1 bis R_6 , Y_1 und Y_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_5 , X_1 und X_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und X_3' die für X_3 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom des Restes X_3 durch einen Schutzrest geschützt ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwandelter Schutzrest abgespalten wird oder

h. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Y_1 ein Sauerstoffatom, eine $-R_bN-CO-$, $-CO-NR_b-$, $-R_bN-SO_2-$ oder $-SO_2-NR_b$ -Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



- 194 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

V - W , (XIV)

in denen

R₁ bis R₆ und X₁ bis X₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

W mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms die für R_b und Y₂ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist,

U eine HO-, HNR_b-, Y₂NH-, HOCO-, HOSO₂- oder Y₂NHSO₂-Gruppe und

V eine nukleofuge Austrittsgruppe oder

U eine HNR_b-Gruppe und

V eine Z₄-CO-Y₂ oder Z₄-SO₂-Y₂-Gruppe, in denen

R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

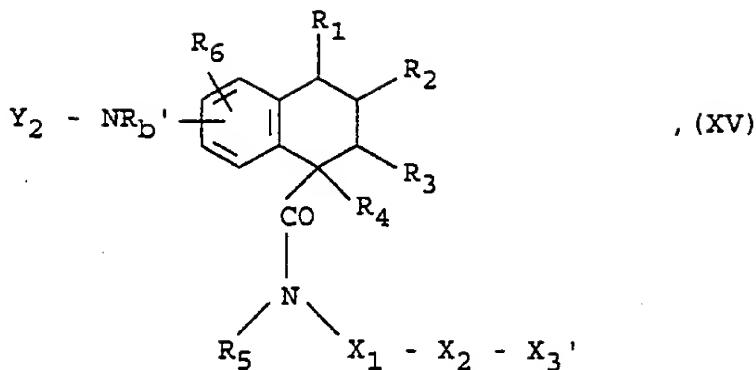
Y₂ mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms die für Y₂ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist und

Z₄ eine nukleofuge Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt,

bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

i. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellt, die durch eine Amino- oder C₁₋₃-Alkylaminogruppe, die jeweils am Stickstoffatom zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxykarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder Trifluormethylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

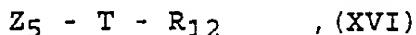
- 195 -



in der

R_1 bis R_5 , X_1 , X_2 und Y_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

X_3' die für X_3 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzt, daß ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom des Restes X_3 durch einen Schutzrest geschützt ist, und R_b' eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, die durch eine Amino- oder C_{1-3} -Alkylaminogruppe substituiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

T eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, R_{12} durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, $N-(C_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-aminocarbonyl-}C_{1-3}\text{-alkyl-}$, $N,N\text{-Di-}(C_{1-3}\text{-Alkyl})\text{-aminocarbonyl-}C_{1-3}\text{-alkyl-}$ oder Trifluormethylgruppe und Z_5 eine nukleofuge Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwandelter Schutzrest für X_3 abgespalten wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwandter Schutzrest abgespalten wird und/oder

- 196 -

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

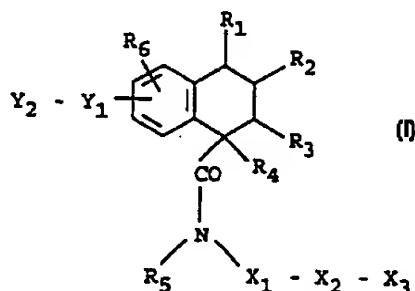


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/29670 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juni 1999 (17.06.99)
C07D 215/40, C07C 311/13, C07D 213/75, 213/74, 239/42, 215/48, 207/34, A61K 31/47, 31/44, 31/255, 31/325, C07D 277/56, 285/10, 403/12, 409/12, 403/14		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07958		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1998 (08.12.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 54 490.8 9. Dezember 1997 (09.12.97) DE		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).		
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SOYKA, Rainer [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 43, D-88400 Biberach (DE). HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Lindenweg 27, D-88416 Laubach (DE). WAL- TER, Rainer [DE/DE]; Probststrasse 3, D-88400 Biber- ach (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). STASSEN, Jean-Marie [DE/DE]; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE).		Mit internationalem Recherchenbericht.
(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 10. September 1999 (10.09.99)

(54) Titel: AMINOCARBONYLTETRALIN AND DIHYDRONAPHTALENE DERIVATES AS THROMBIN INHIBITORS

(54) Bezeichnung: AMINOCARBONYLTETRALIN- UND -DIHYDRONAPHTHALINDERIVATE ALS THROMBINHEMMER



(57) Abstract

The present invention relates to bicyclics of general formula (I) substituted by an aminocarbonyl radical, wherein R₁-R₆, X₁-X₃, Y₁-Y₂ are defined as in claim 1 and the tautomers, stereoisomers, mixtures and salts thereof have valuable properties. The compounds of general formula (I), wherein X₃ is a cyano group, represent valuable intermediate products in the production of the other compounds in general formula (I). The compounds of general formula (I), wherein X₃ is an amino, 2-amino-1H-imidazolyl or R_aNH-C(C=NH) group, and the tautomers and stereoisomers thereof have valuable pharmacological properties, especially an antithrombotic effect which is based on a thrombin inhibiting effect.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft durch einen Aminocarbonylrest substituierte Bicyclen der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₆, X₁ bis X₃, Y₁ und Y₂ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X₃ eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X₃ eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R_aNH-C(=NH)-Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KC	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6	C07D215/40	C07C311/13	C07D213/75	C07D213/74	C07D239/42
	C07D215/48	C07D207/34	A61K31/47	A61K31/44	A61K31/255
	A61K31/325	C07D277/56	C07D285/10	C07D403/12	C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 16940 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 6 June 1996 see claims 1-12 -----	1-11
P, Y	WO 98 06691 A (WARNER-LAMBERT CO.) 19 February 1998 see page 81, line 10; claims 1-3 -----	1-11
A	EP 0 284 359 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 28 September 1988 see claims 1-26 -----	1-11
A	EP 0 542 203 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 May 1993 see claims 1-14; examples 1,2; table 3 -----	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 1999

Date of mailing of the international search report

02/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No

PCT/EP 98/07958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D403/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"3" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 26 May 1999	Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07958

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9616940	A	06-06-1996	AU	688628 B	12-03-1998
			AU	3994295 A	19-06-1996
			CA	2206532 A	06-06-1996
			CN	1167484 A	10-12-1997
			EP	0798295 A	01-10-1997
			FI	972326 A	02-06-1997
			HU	77313 A	30-03-1998
			NO	972482 A	01-08-1997
			NZ	296210 A	27-05-1998
			PL	320486 A	29-09-1997
			US	5869501 A	09-02-1999
WO 9806691	A	19-02-1998	AU	3880097 A	06-03-1998
EP 284359	A	28-09-1988	AT	71373 T	15-01-1992
			AU	608580 B	11-04-1991
			AU	1353988 A	22-09-1988
			DE	3867512 A	20-02-1992
			DK	155088 A	25-09-1988
			FI	881380 A	25-09-1988
			JP	64000077 A	05-01-1989
			PT	87056 A,B	01-04-1988
			US	4880809 A	14-11-1989
EP 542203	A	19-05-1993	AT	139991 T	15-07-1996
			CA	2082566 A	12-05-1993
			DE	69211951 D	08-08-1996
			DE	69211951 T	12-12-1996
			DK	542203 T	29-07-1996
			ES	2091385 T	01-11-1996
			GR	3020885 T	30-11-1996
			JP	6072978 A	15-03-1994
			US	5596009 A	21-01-1997
			US	5344836 A	06-09-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07958

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 6 C07D215/40 C07C311/13 C07D213/75 C07D213/74 C07D239/42 C07D215/48 C07D207/34 A61K31/47 A61K31/44 A61K31/255 A61K31/325 C07D277/56 C07D285/10 C07D403/12 C07D409/12					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D C07C A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 16940 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 6. Juni 1996 siehe Ansprüche 1-12 ----				1-11
P, Y	WO 98 06691 A (WARNER-LAMBERT CO.) 19. Februar 1998 siehe Seite 81, Zeile 10; Ansprüche 1-3 ----				1-11
A	EP 0 284 359 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 28. September 1988 siehe Ansprüche 1-26 ----				1-11
A	EP 0 542 203 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19. Mai 1993 siehe Ansprüche 1-14; Beispiele 1,2; Tabelle 3 -----				1-11
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen			<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist					
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "B" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
26. Mai 1999			02/06/1999		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Herz, C		

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07958

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D403/14

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindungen für einen Fachmann naheliegend ist

"*&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

26. Mai 1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07958

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9616940 A	06-06-1996	AU	688628 B	12-03-1998
		AU	3994295 A	19-06-1996
		CA	2206532 A	06-06-1996
		CN	1167484 A	10-12-1997
		EP	0798295 A	01-10-1997
		FI	972326 A	02-06-1997
		HU	77313 A	30-03-1998
		NO	972482 A	01-08-1997
		NZ	296210 A	27-05-1998
		PL	320486 A	29-09-1997
		US	5869501 A	09-02-1999
WO 9806691 A	19-02-1998	AU	3880097 A	06-03-1998
EP 284359 A	28-09-1988	AT	71373 T	15-01-1992
		AU	608580 B	11-04-1991
		AU	1353988 A	22-09-1988
		DE	3867512 A	20-02-1992
		DK	155088 A	25-09-1988
		FI	881380 A	25-09-1988
		JP	64000077 A	05-01-1989
		PT	87056 A, B	01-04-1988
		US	4880809 A	14-11-1989
EP 542203 A	19-05-1993	AT	139991 T	15-07-1996
		CA	2082566 A	12-05-1993
		DE	69211951 D	08-08-1996
		DE	69211951 T	12-12-1996
		DK	542203 T	29-07-1996
		ES	2091385 T	01-11-1996
		GR	3020885 T	30-11-1996
		JP	6072978 A	15-03-1994
		US	5596009 A	21-01-1997
		US	5344836 A	06-09-1994